

**INSTRUMENTER FOR IDENTIFISERING AV INDIVIDER I
PRODROMALFASE FOR PSYKOSE**

**Prosjektoppgave ved Profesjonsstudiet Medisin
Stud.med Eirin Fandrem, V05, UIO**

Veileder: Ann Færden

1. ENGLISH ABSTRACT

Prospective identification of individuals at risk of psychosis (“prodromal state”) is necessary for early intervention. This paper gives a comprehensive overview of the different prospective assessment instrument used today and a discussion of their role in the diagnostic process. This paper describes 7 diagnostic instruments and 6 screening instruments. Most of the instruments are based on identification in a help-seeking, symptomatic patient group, referred to the different clinics because of suspicion of prodromal symptoms, but there are also made attempts of screening in a broader symptomatic patient group or in the general population since evidence show that only a portion of the individuals with increased risk seek help for mental problems in the early state. A diagnostic approach based on attenuate positive symptoms gives an annual transition rate varying between 9 % and 54 % in a help-seeking patient group, depending on instrument used and time to follow-up. The most used instruments likelihood ratios are between 2 and 3. The high transition rates in the studies may be partly due enrichment strategies through selectively filtering at-risk individuals out over a range of consecutive referral processes. Today none of the instruments have high enough specificity to be applied to the general population because of high false-positive rate. But screening with an instrument with high sensitivity in a help-seeking patient group, e.g. patients in general practice or clients of counselling services etc., to select individuals for a more detailed risk assessment, may be cost-effective and increase the overall sensitivity. This paper also gives a discussion whether prodromal state of psychosis should be included as a diagnosis in DSM-V.

OVERSIKT OVER BENYTTEDE FORKORTELSER

- APS: Attenuated psychosis (svak psykosegruppe) (CAARMS)
- APS: Attenuated Positive Symptom syndrome (svekket positivt prodromalsyndrom) (SIPS)
- BIPS: Brief Intermittent Psychotic Symptom syndrome (kortvarig periodisk psykotisk syndrom) (SIPS)
- BLIPS: Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms (kortvarige, intermitterende psykotiske symptomer) (CAARMS)
- BPRS: the Brief Psychiatric Rating Scale
- BSABS: the Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms
- BSABS-P: the Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms – Prediction list
- BSIP: Basel Screening Instrument for Psychosis
- CAARMS: Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States
- CASH: the Comprehensive Assessment of Symptoms and History
- COPER: Cognitive-Perceptive Basic Symptom (kognitive-perseptuelle basale symptomer) (SPI-A)
- COGDIS: Cognitive Disturbances (kognitive forstyrrelser) (SPI-A/BSABS-P)
- COPS: the Criteria of Prodromal Syndromes (SIPS)
- DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
- EIPS: Initial Prodromal State (tidlig initial prodromalfase)
- EPS: Early Prodromal State (tidlig prodromalfase) (ERIRAOS)
- ERIRAOS: Early Recognition Instrument based on the Instrument for the Retrospective Assessment of the Onset of Schizophrenia
- GAF-F: Global Assessment of Functioning scale
- GRD: Genetic Risk and Deterioration syndrome (svekket funksjonsnivå og genetisk risiko prodromaltilstand) (SIPS)
- ICD: International Classification of Diseases
- IRAOS: Instrument for the Retrospective Assessment of the Onset of Schizophrenia
- LIPS: Late Initial Prodromal State (sen initial prodromalfase)
- LPS: Late Prodromal State (sen prodromalfase) (ERIRAOS)
- LR: likelihood ratio (sannsynlighetsratio)
- NPV: negative prediktiv verdi
- PANSS: the Positive and Negative Syndrome Scale
- POPS: Presence of Psychotic Syndrome (SIPS)
- PPV: positive prediktiv verdi
- PS-R: PRIME Screen – Revised
- psykose NOS: psykose not otherwise specified
- PQ: The Prodromal questionnaire
- SIPS: The Structured Interview for Prodromal Symptoms
- SOPS: The Scale of Prodromal Symptoms
- SPI-A: Schizophrenia Proneness Instrument, Adult version
- Y-PARQ: Youth Psychosis at Risk Questionnaire

INNHALDSFORTEGNELSE

1. Introduksjon	s. 5
2. Materiale og metode	s. 10
3. Resultater	s. 11
3.1 Identifisering av svake positive symptomer	s. 12
3.1.1 Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States (CAARMS)	s. 12
3.1.2 The Structured Interview for Prodromal Symptoms (SIPS) og The Scale of Prodromal Symptoms (SOPS).....	s. 14
3.2 Identifisering av basale symptomer	s. 16
3.2.1 The Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms (BSABS)	s. 16
3.2.2 Schizophrenia Proneness Instrument, Adult version (SPI-A)	s. 17
3.2.3 The Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms – Prediction list (BSABS-P)	s. 18
3.3 Kombinert tilnærming av svake positive symptomer og basale symptomer.....	s. 19
3.3.1 Early Recognition Instrument based on the Instrument for the Retrospective Assessment of the Onset of Schizophrenia (ERiraos)	s. 19
3.4 Screening instrumenter	s. 21
3.4.1 Basel Screening Instrument for Psychosis (BSIP)	s. 21
3.4.2 PROD-screen	s. 22
3.4.3 The Prodromal questionnaire (PQ)	s. 22
3.4.4 Youth Psychosis at Risk Questionnaire (Y-PARQ)	s. 23
3.4.5 SIPS-screen	s. 23
3.4.6 PRIME Screen – Revised (PS-R)	s. 23
4. Diskusjon	s. 24
5. Konklusjon	s. 31
6. Referanser	s. 32

1. INTRODUKSJON

"The best hope now for the prevention of schizophrenia lies with indicated preventive interventions targeted at individuals manifesting precursor signs and symptoms who have not yet met full criteria for diagnosis". Mrazek and Haggerty (1994).

Psykotisk lidelse, og da spesielt schizofreni, er typisk en kronisk og alvorlig konsekvens for pasienten, familien og samfunnet. De siste 100 årene har det vært mye fokus på psykoseproblematikken da dette er lidelser som gir store lidelsestrykk på individet, samt store økonomiske kostnader for samfunnet. Schizofreni har vist seg å være svært vanskelig å behandle effektivt, og det har derfor blitt økende fokus på muligheter for å kunne påvirke forløpet av sykdommen. Ideen om intervensjon i tidlig fase av psykotisk lidelse ble først postulert av Sullivan i 1927. I starten var fokuset rettet mot tidlig diagnostikk og behandling av førstegangs psykotisk episode. Det ble etter hvert også satt spørsmålsteget ved om intervensjon enda tidligere i sykdomsforløpet kunne gi ytterligere gunstig effekt, og de første prospektive studiene av prodromalfase for psykose ble publisert på 1990-tallet. Tidlig intervensjon kan gjøre det mulig å hindre unødig forlenget lidelse hos individet. Kortere varighet av symptomer kan redusere sjansen for å føle seg oppslukt av sykdommen, hindre redusert selvfølelse og tap av relasjoner og nettverk. Ved intervensjon allerede før psykosedebut har man også håp om å kunne forhindre eller forsinke utviklingen av psykose og slik gi individet mulighet til å fortsette normal utvikling lengst mulig¹⁵. Det forskes i dag intensivt innen feltet tidlig intervensjon; hvordan individer med økt risiko for psykose kan identifiseres, inklusjonskriterier, når intervensjon bør startes og hvordan den bør gjennomføres.

Man anser i dag utviklingen av psykose som å skje over et kontinuum, hvor pasienten viser økende grad av psykopatologi, for til slutt å vise klare psykotiske trekk. Tross at utviklingen skjer gradvis frem til førstegangspsykose deles den likevel tradisjonelt inn i ulike faser; premorbid fase, prodromal fase, grensepsykose og manifest psykose (ubehandlet eller behandlet). Premorbid fase inkluderer tidlige risikofaktorer for senere psykoseutvikling. Denne fasen består av flere faktorer inkludert genetisk sårbarhet, pre- og perinatale hendelser og utviklingsrisikofaktorer³. Ordet prodrom kommer fra det greske ordet prodromos, og refererer til forløperer til en hendelse. Prodromale symptomer er dermed symptomer som forutgår utviklingen av en lidelse. Ved psykotiske lidelser, og da særlig schizofreni, forekommer disse typisk 3-5 år før psykosedebut¹⁴.

Ordet prodromalfase legger til grunn videre utvikling til psykose, men når man forsøker å identifisere individer i denne sykdomsfasen, er ikke videre utvikling ennå et faktum. Symptomene kan stagnere uten videre utvikling til psykose, gå i remisjon eller være symptomer på andre psykiatriske lidelser, og slik ikke være sanne prodromale symptomer. Prodromalfase er derfor en status man kun kan sette sikkert retrospektivt etter psykosedebut. Når man forsøker å identifisere i mulig prodromalfase før psykosedebut er det mer korrekt å kalle denne tilstanden en tilstedeværelse av symptomer som indikerer økt risiko for senere psykoseutvikling. På grunn av den overnevnte problematikken brukes ofte ord som "ultra high risk", "at-risk mental state", "clinical high risk", "putative prodrome" og "risk syndrome" i

stedet for begrepet prodromalfase. Jeg vil i denne oppgaven likevel omtale denne risikotilstanden for psykose som prodromalfase for å unngå forvirring rundt språkbruken når man sammenligner de ulike tilnærmingene til feltet.

Noen forfattere hevder at nærmest alle som utvikler schizofreni har gjennomgått en prodromalfase, mens andre har rapportert at enkelte pasienter har veldig kortvarig eller ingen prodromalfase⁶³. Maurer og Häfner har vist at uspesifikke og negative symptomer kommer først hos 73 %, mens kun 6,5 % debuterte med positive symptomer som første tegn²¹. Prodromalfasen kan være kombinasjoner av mange symptommønstre og man kan gå inn og ut av symptomatiske perioder³. Den stille, initiale delen av prodromet kan vare fra måneder til år, avhengig av intensitet og utviklingsraten av endringene, atferdsmessige konsekvenser og individuelle verbale evner². Etter hver forekommer det en akselerasjon i funksjonsfallet¹⁸ og til slutt debut av psykotiske symptomer.

Tidlige studier av prodromalfase er klassisk høyrisikostudier som evaluerer karakteristika som ble etterfulgt psykoseutvikling hos individer definert som høyrisiko ved tilstedeværelse av schizofreni hos foreldrene⁶. Det ansees at >80 % av sårbarheten for schizofreni kan forklares genetisk³ og at barn av foreldre med schizofreni har 10 til 16 ganger høyere risiko for lidelsen enn resten av befolkningen. Studier av disse barna viser et forhøyet nivå av interpersonlig dysfunksjon, klinisk mistilpassning, mistilpassning på skole, avflatet affekt, angst og symptomer på tankeforstyrrelser¹⁶. Upassende atferd, dårlig affektiv kontroll, emosjonell sårbarhet, psykoselignende symptomer, angstsymptomer, atferdsproblemer og tankeforstyrrelser er symptomer som predikerer utvikling av psykose hos disse individene¹⁶. Men de fleste (90 %) med diagnostisert schizofreni er ikke i denne høyrisikogruppen, d.v.s. at ingen av foreldrene har schizofrenidiagnose. Ca 63 % har heller ikke første- eller annengradsslektning med schizofreni. Man kan ikke nødvendigvis generalisere fra funn ved klassiske høyrisikostudier til denne gruppen individer. I senere tid er det derfor fokus på også å identifisere kliniske karakteristika på prodromalfase hos individer uten positiv familiehistorie⁶. Dette ble først gjort retrospektivt ved undersøkelse av psykotiske pasienter^{1, 2, 39}, for deretter også prospektivt ved å se på karakteristika som skiller individer som utvikler psykose fra de som ikke utvikler psykose i pasientgrupper identifisert som i prodromalfase⁶¹.

Det er ulike tradisjoner i hvordan prodromalfasen tilnærmes. I 1994 startet Yung, McGorry og deres kollegaer en klinikk i Australia med mål om å overvåke og gi støtte til unge mennesker som anses å ha høy risiko for utvikling av psykose. Det australske programmet inspirerte til utvikling av tilsvarende programmer verden over, f.eks. Prevention through Risk Identification, Management and Education (PRIME) klinikken og Recognition and Prevention (RAP) programmet^{57, 49}. Den australske tradisjonen er basert på hva som direkte kan observeres og er rettet mot svake (engelsk: attenuate) positive symptomer og atferdsendringer. Denne tilnærmingen bygger på teorien om at prodromale symptomer skiller seg fra manifest psykotiske symptomer i henhold til intensitet, frekvens og/eller varighet⁷. Av disse svake positive symptomene er mistenksomhet, perseptuelle avvik, uvanlig tankeinnhold, desorganisert kommunikasjon og storhetsideer de vanligste¹⁸. Denne tilnærmingen til prodromalfasen er utarbeidet fra en "close-in" strategi hvor kjente risikofaktorer for psykose, symptomer fra prodromalfase og aldersgruppe med høyest innsidens for psykose kombineres for å øke antall sanne positive^{69, 70}. Disse kriteriene for

prodromalfase kalles ”ultra high risk”-kriterier for å skille den fra klassiske høyrisikokriterier som kun er basert på positiv familiehistorie^{49, 69}. ”Ultra høyrisiko”-strategien fokuserer på en gruppe individer i risiko for *nærstående* psykoseutvikling siden individene som identifiseres er i utviklingsperioden med høyest risiko, har generelt forhøyet risiko og allerede har begynt å manifestere mentale endringer som kan indikere kommende psykose⁶².

Tysk tradisjon har en annen tilnærming til feltet enn den australske tradisjonen. Den tyske tradisjonen er en fenomenologisk tilnærming. Fenomenologi er studiet av fenomener og hvordan de fremtrer fra et førstepersonsperspektiv. Denne typen symptomer kalles basale symptomer og er subjektivt opplevde kognitive, perseptuelle, affektive, dynamiske og sosiale forstyrrelser. Disse kan oftest kun identifiseres av den affiserte personen selv¹⁴, da de ofte er aktivt kompensert av individet og derfor ikke nødvendigvis er observerbare for andre²⁴. Den tyske tradisjonen har vist at basale symptomene debutterer før psykotisk debut, altså at disse også er til stede i prodromalfasen, og dermed kan benyttes til å identifisere individer før psykosedebut^{20, 24}. The Cologne Early Recognition and Intervention Centre for mental Crises (FETZY), Tyskland, startet sitt arbeid i 1997 og kombinerer den basale tilnærminen med ”ultra høy risiko”-strategien⁶⁵.

Tabell 1 viser en oversikt over vanlige prodromale tegn og symptomer. Dessverre er symptomatologien ved prodromalfase for psykose uspesifikk. Studier viser at prevalensen for å ha minst ett basalt symptom i den generelle ungdomspopulasjonen er 30 %, 80 % blant ungdom med ikke-psykotiske psykiatriske diagnoser, men hele 97 % blant personer med psykose¹⁴. Svake positive symptomer er heller ikke spesifikke for psykose. Psykoselignende opplevelser finnes også i den generelle populasjonen med en livtidsprevalens fra 12-17,5 %⁴⁹, uten at individene finner det foruroligende eller søker hjelp⁴⁴.

Det foreligger en rekke studier som forsøker å identifisere i hvilken rekkefølge de ulike prodromale symptomene opptrer. Rekkefølgen skissert i tabell 1 viser en utvikling fra utspesifikke tegn og basale symptomer til svake positive symptomer. Retrospektiv undersøkelse utført av Schultze-Lutter et al²⁸ viser at 80 % hadde basale symptomer, 74 % svake positive symptomer og 64 % både svake positive symptomer og

Tabell 1: Prodromale tegn og symptomer^{48, 2, 20, 75}

Ikke-spesifikke symptomer

Angst
Dysforisk humør
Indre spenning
Irritabilitet
Dårlig konsentrasjon og oppmerksomhet
Søvnforstyrrelse
Forstyrret selvopplevelse
Tilbaketrekning til nye ideer/temaer

Basale symptomer

Tankeinterferens
Tankeperservasjon
Tanketrykk
Redusert evne til å skille ideer/persepsjon og fantasi/sant minne
Ustabile ideer av referanse
Derealisasjon
Illusjoner eller perseptuelle forvrengninger
Forstyrret abstrakt tenkning
Klarer ikke dele oppmerksomheten
Fanget oppmerksomhet av detaljer i det visuelle feltet

Tidlige negative symptomer

Apati
Initiativløshet
Avflatet affekt
Mindre uttrykk og opplevelse av følelser
Redusert idérikdom
Tap av energi
Sosial isolering og tilbaketrekning

Svake positive symptomer

Kortvarige, intermitterende hallusinasjoner
Storhetsideer
Ide av referanse
Magisk tenkning
Overevaluerte ideer
Mistenksomhet eller paranoide ideer
Uvanlig tankeinnhold

Mild desorganisasjon

Konkret tenkning
Løse assosiasjoner, indisier, vag eller overdreven abstrakt tenkning
Tankestopp eller tankeblokk
Merkelig atferd
Upassende affekt

Gradvis forverring i rollefunksjon

Fallende personlig hygiene
Fallende skole-/jobbmessig ytelse
Fallende sosialt driv og sosiale ferdigheter
”Gjør ingenting”
Fallende familierolle/-funksjon
Rusmisbruk

basale symptomer. Denne siste gruppen kan deles i tre etter symptomdebut: 1/3 utviklet basale symptomer før, 1/3 samme måned og 1/3 etter debut av svake positive symptomer. Pasientene hadde utviklet uspesifikke symptomer ca 8,2 år før psykosedebut, og svake positive symptomer ca 3,9 år før²⁸.

Det er vist noe kjønnsforskjell i presentasjonen av symptomer. Jenter uttrykker ofte mer affektive og depressive symptomer, mens gutter uttrykker mer negative symptomer, samt motoriske og kognitive forstyrrelser¹⁸.

Det er dessverre flere aspekter som kan forsinke individer i prodromalfase i å komme i kontakt med helsetjenesten. Tiden fra første symptom til kontakt varierer i henhold til sykdommen, om sosial atferd og arbeidsevne affiseres tidlig, hvorvidt sykdomsbyrden tolereres av individet, og hvorvidt helsetilbud er tilgjengelig²¹. Det er vist at personer i prodromalfase har store vansker med å formidle sine opplevelser. Det skyldes sviktende evne til kommunikasjon (sviktende evne til å styre egne mentale prosesser, mangel på ord og begreper) og/eller sviktende vilje (nye ideer som gir aktiv motstand mot eller gjør meddelelse og sosial deltagelse uviktig, mistenksomhet, frykt, manglende mot og tillit, motiver for å skjule opplevelsene)^{1, 2}. Pasienten er ofte symptomatisk og sliter med funksjonen, men det er ofte pasientens familie som oppfattet endringene og er bekymret nok til å oppsøke hjelp¹⁸. Dessverre må familien ofte vente på utvikling av atferdsendringer før sykdom detekteres. Utviklingen av symptomer skjer ofte gradvis i den tidlige fasen og mange pårørende antar derfor en avventende holdning i begynnelsen³⁶. Familien kan også ha en økt toleranse ovenfor endringer enn individer utenfor familien, hvilket kan gi ytterligere forsinkelse^{1, 2}. Men familien kan også detektere symptomer tidligere. Ved PRIME-klinikken hadde 44 % av pasientene psykiatrisk sykdom hos førstegradsslektninger, hvilket kan ha gjort familien mer sensitive og mer oppmerksomme på psykiatriske symptomer¹⁸.

Å identifisere individer som er i risiko for senere psykoseutvikling *før* utbrudd av manifest psykose er fremdeles en stor diagnostisk utfordring. Hvis man skårer pasienter i prodromalfase for psykose med andre målemetoder enn beregnet for identifisering av prodromalfase, viser resultatene ofte lavt nivå av psykopatologi^{18, 19}. Tross dette er individene svært hemmet i sin funksjon^{18, 19}. Per i dag finnes flere instrumenter tilgjengelig som er utviklet spesifikt for å fange opp personer i prodromalfase for psykose. Disse verktøyene er enten designet for å identifisere prodromalfase prospektivt (før psykosedebut) eller retrospektivt (etter psykosedebut). De fleste av de prospektive verktøyene er beregnet for diagnostikk i en allerede hjelpsøkende pasientgruppe med debuterende symptomer, men det er også gjort forsøk på utvikling av instrumenter som kan benyttes som screening i en generell populasjon eller en subpopulasjon, da det tyder på at kun en fraksjon av pasientene ser ut til å søke hjelp for mentale problemer i den tidlige fasen²⁸.

De prospektive instrumentene kan grovt deles opp i 3 kategorier: (1) identifisering av svake (engelsk: attenuate) positive symptomer ("ultra høyrisiko"tilnærming), og (2) identifisering av basale symptomer og (3) kombinert tilnærming av svake positive symptomer og basale symptomer. I gruppe (1) finnes det per i dag 2 instrumenter: Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States (CAARMS) og The Structured Interview for Prodromal Symptoms (SIPS) med The Scale of Prodromal Symptoms (SOPS). I gruppe (2) finnes det 3 instrumenter: The Bonn Scale for the Assessment of

Basic Symptoms (BSABS), Schizophrenia Proneness Instrument, Adult version (SPI-A) og Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms – Prediction List (BSABS-P). BSABS er ikke primært designet for å identifisere prodromalfase, men omtales likevel da mange av de andre instrumentene er basert videre på denne eller benytter denne som tilskudd. I gruppe (3) finnes Early Recognition Instrument based on the Instrument for the Retrospective Assessment of the Onset of Schizophrenia (ERIRAOS), men det benyttes også kombinasjoner av de ulike instrumentene i de to første gruppene. Det finnes en rekke screeninginstrumenter. Denne oppgaven vil omtale Basel Screening Instrument for Psychosis (BSIP), PROD-screen, The Prodromal Questionnaire (PQ), Youth Psychosis at Risk Questionnaire (Y-PARQ), SIPS-screen og PRIME Screen – Revised (PS-R).

Av retrospektive identifiseringsverktøy finnes bl.a. Instrument for the Retrospective Assessment of the Onset of Schizophrenia (IRAOS), Beiser scale og Symptoms Onset in Schizophrenia (SOS) inventory. Disse vil ikke omtales nærmere, da fokuset for oppgaven er prospektiv identifisering.

DSM-III-R inneholdt en definisjon av prodromalfase for schizofreni, men p.g.a. symptomenes uspesifikke natur, samt spørsmål rundt prediktiv validitet og reliabilitet ble definisjonen ikke tatt med videre i DSM-IV⁶². Per i dag er det en diskusjon om hvorvidt prodromalfase for psykose bør inkluderes som en DSM-V-diagnose. Det er foreslått at DSM-V bør klassifisere også i henhold til utviklingsperspektivet av psykiatriske lidelser⁴⁵. Argumenter for en slik inkludering er bl.a. den doble statusen pasienter i prodromalfasen for psykose har; de er både symptomatiske og i risiko for å bli verre i fremtiden⁴⁵. Inkludering kan også stimulere til ytterligere forskning innen feltet⁴⁵. Men for å kunne klassifiseres som egen sykdom, må man kunne bevise at syndromet har naturlige avgrensninger og kan separeres fra andre lidelser og friske kontroller⁵⁵. En god diagnostisk tilnærming er derfor nødvendig for å kunne argumentere for inkludering i DSM-V.

For å ha en god strategi for identifikasjon av pasienter i prodromalfase for psykose, må man definere hva som kvalifiserer til en prodromal tilstand og hva som kvalifiserer til psykotisk tilstand. Man må ha god nok sensitivitet til å fange opp flest mulig av individene med sanne prodromale symptomer, samtidig som man også må kunne skille mellom de pasientene som er i prodromalfase og vil konvertere til psykose, fra de som ikke vil konvertere og dermed ikke er i prodromalfase (god spesifisitet). Det er også viktig å skille ut vanlige ungdomsfenomener. Ungdomsårene er preget av en rekke utviklingsrelaterte atferds- og emosjonelle problemer, og enkelte av disse kan være vanskelig å skille fra prodromale symptomer, og til og med fra manifeste psykotiske symptomer¹⁴.

Denne oppgaven vil fokusere på de ulike instrumentene som per i dag benyttes for *prospektiv* identifisering av personer i risiko for psykoseutvikling. Det vil legges hovedfokus på de ulike (semi)strukturerte intervjuene/skjemaene som benyttes og gjennomgang og sammenligning av disse. Målsettingen med denne oppgaven er å gi en oversikt over de eksisterende instrumentene og hvilken rolle de har i identifisering av pasientgruppen. Det vil også gis en kort diskusjon om hvorvidt prodromalfase for psykose per i dag kan kvalifisere til inklusjon i DSM-V.

2. MATERIALE OG METODE

Jeg søkte i PubMed med søkeordene Schizophrenia / Psychotic Disorder i kombinasjon med prodromal / prodrome / at-risk mental states / prepsychotic. Søket ble begrenset språklig til engelsk og norsk. Det ble også satt en nedre aldersgrense for inkludering på 13 år da pasienter yngre enn dette nok bør evalueres noe annerledes enn det jeg ønsker å belyse i denne oppgaven. Søket på 308 artikler ble gjennomgått manuelt og publikasjoner valgt etter kriterier som prospektiv diagnostikk, rettet mot prodromalfase for førstegangpsykose, ikke gjort medikamentell intervensjon under studien, samt tilgang til elektronisk fulltekst. Totalt gav dette 52 artikler i PubMed. Dette inkluderer også et par (oversikts)artikler om symptomatologi og behandlingsforsøk som er benyttet for generell belysning av temaet prodromalfase for psykose. Et tilsvarende søk med søkeordene schizophrenia / psychosis og prodrome / prodromal ble gjort i PsykInfo. Søket på 761 artikler ble gjennomgått manuelt med samme kriterier som PubMed. Det ble her funnet et tillegg på 13 artikler som ikke var i PubMed-søket. Jeg gikk også gjennom referanselister fra aktuelle publikasjonene for å finne viktige publikasjoner som eventuelt hadde falt utenfor mine søk. Dette gav et tillegg på 11 artikler. Selve instrumentene ble funnet via google.no.

3. RESULTATER

Det vil her gis en oversikt over de ulike instrumentene som er i bruk per i dag. Totalt ble det funnet 7 instrumenter for utdypende diagnostikk og 6 screeninginstrumenter.

De ulike instrumentene inneholder et noe forskjellig repertoar av symptomer som diagnostiske kriterier for prodromalfase. Tabell 2 viser en oversikt over kriteriene ved de utdypende diagnostiske instrumentene. BSABS er ikke inkludert i denne tabellen da instrumentet ikke har en klar definisjon av prodromalfase og heller ikke var tilgjengelig.

Tabell 2

Symptomer inkludert som kriterier ved de ulike identifiseringsverktøyene

	CAARMS	SIPS/ SOPS	SPI-A/ BSABS-P	BSIP/ BPRS	ERIRAOS
Tidligere psykiatrisk lidelse	+	+			
Genetisk risiko	+	+		+	+
GAF-F fall	+	+			+
Pre – og perinatale komplikasjoner				+	+
Positive symptom					
Uvanlig tankeinnhold/vrangforestillinger	+	+		+	+
Mistenksomhet/forfølgelsesideer	+	+		+	+
Storhetsideer	+	+			
Referanseideer	+				+
Illusjoner/hallusinasjoner	+	+		+	+
Desorganisert kommunikasjon	+	+	+	+	+
Negative symptom					
Forverret rollefungering	+	+			
Desorganiserte symptomer					
Merkelig oppførsel eller fremtreden					+
Bisarr tankegang					+
Formelle tankeforstyrrelser					+
Basale symptomer					
Tankeinterferens			+		+
Tankeperservasjon			+		+
Tankestrykk			+		+
Tankeblokk			+		+
Redusert evne til å skille ideer/persepsjon og fantasi/sant minne			+		+
Ustabile referanseideer			+		+
Derealisasjon			+		+
Perseptuelle forstyrrelser	+	+	+		+
Forstyrret abstrakt tenkning			+		
Klarer ikke dele oppmerksomheten			+		
Fanget oppmerksomhet av detaljer i det visuelle felt			+		

Kriterieriene for psykosedebut måles enten av instrumentene selv eller ved bruk av f.eks. the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) eller the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). Det er noe variasjon i definisjonen av terskelverdi for manifest psykose mellom de ulike instrumentene. Kriteriene for psykose ved prodromalstudier er designet til å definere laveste punkt hvor de fleste klinikere vil mene at antipsykotiske medikamenter er indisert, uavhengig av hvilken diagnose

pasienten ender med⁴⁹. Psykosedebut definerer et viktig steg i utviklingen av schizofreni, men psykoseutvikling forekommer også ved andre psykiatriske lidelser, f.eks. affektive lidelser. Det anses som viktigere å skille ikke-psykotisk fra psykotisk stadium³¹, enn å fange opp de som faktisk senere kvalifiserer til diagnosen schizofreni. Denne tilnærmingen kan beskrives som at man i letingen etter nålen i høystakken går inn for å finne alle skarpe metallobjekter ved å bruke en magnet, for så å sortere etterpå⁴⁹. Av de som utviklet psykose under studien av Woods et al fikk 56 % en schizofreni spektrum diagnose, 20 % affektiv psykose og 34 % psykose NOS⁴⁵. De ulike studiene har noe ulik prosentfordeling, men ligger i samme område.

3.1 Identifisering av svake positive symptomer

3.1.1 Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States (CAARMS)

CAARMS ble utviklet i 1996 ved PACE Clinic (Personal Assessment and Crisis Evaluation), Melbourne, Australia. Kriteriene for prodromalfase og manifest psykose er basert på kriteriene fra the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) og the Comprehensive Assessment of Symptoms and History (CASH)⁷.

CAARMS er et semistrukturert intervju designet for bruk av helsearbeidere som er kjent med å vurdere og evaluere pasientinformasjon. Den benyttes både til å identifisere personer i risiko for psykoseutvikling og til oppfølging i henhold forverring av prodromale symptomer over tid⁷. Intervjuet inneholder en rekke poster som måler ulike aspekter ved symptomatologien ved prodromalfase for psykose. Av positive symptomer inkluderer CAARMS uvanlig tankeinnhold (referanseideer og bisarre ideer), ikke-bisarre ideer (inkluderer mistenksomhet, forfølgelsesideer, storhetsideer med flere), perseptuelle abnormaliteter og desorganisert tale. Tross at CAARMS særlig har vekt på den positive symptomatologien, måler den også andre symptomer som kan tyde på nærliggende psykotisk utvikling, som negative-, disosiative- og basale symptomer⁷.

De ulike postene skåres fra 0 til 6 i henhold til alvorlighet (0-aldri/fraværende, 1-omstridt, 2-mild, 3-moderat, 4-moderat alvorlig, 5-alvorlig, 6-psykotisk og alvorlig), frekvens og varighet (0: fraværende, 1: <1 gang per måned, 2: 1 gang per måned til 2 ganger per uke med varighet <1 time, 3: 1 gang per måned til 2 ganger per uke med varighet >1 time eller 3 til 6 ganger per uke med varighet <1 time, 4: 3 til 6 ganger per uke med varighet > 1 time eller daglig med varighet <1 time, 6: kontinuerlig), samt symptommmønster i henhold til rusmiddelbruk (1: ikke relatert til rusmidler, 2: ved rusmiddelbruk og ved andre anledninger, 3: kun i relasjon med rusmiddelbruk)²².

CAARMS deler individer i prodromalfase inn i 3 kategorier etter ulike kriterier (se tabell 3). Gruppe 1 er "Svak psykosegruppe" (engelsk: Attenuated psychosis: APS). Individer klassifisert til denne gruppen har svake (engelsk: attenuate) psykotiske symptomer som ikke kvalifiserer til psykose i henhold til frekvens eller intensitet. Gruppe 2 er "Kortvarige, intermitterende psykotiske symptomer" (engelsk: Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms; BLIPS). Denne gruppen har terskelverdier av psykotiske symptomer, men kvalifiserer ikke til psykose i henhold til varighet; symptomene er for sjeldne og for kortvarige. Gruppe 3 er "Sårbarhet" (engelsk: Vulnerability) og inkluderer individer med antatt genetisk sårbarhet og nylig

funksjonsfall⁷. I senere CAARMS-versjoner er det også lagt til krav om funksjonsfall i gruppe 1 og 2 da studie viser at funksjonsfall predikerer hvem som får psykoseutvikling også i disse to gruppene⁴⁷. CAARMS har også i tillegg et alderskrav (14-30 år) ved alle kategoriene for å selektene ut de som er i alderen med høyest insidens for psykoseutvikling⁵⁰, samt krav om hjelpsøkende atferd⁴⁴.

Tabell 3**CAARMS kriterier for prodromalfase**^{7, 22, 47}**Gruppe 1: Svak psykosegruppe (APS)****Subterskel intensitet**

Alvorlighetsskår 3-5 på uvanlig tankeinnhold, 3-5 på ikke-bisarre ideer, 3-4 på perseptuelle avvik og/eller 4-5 på desorganisert tale

OG frekvensskår på 3-6 med varighet >1 uke ELLER frekvensskår 2 ved minst 2 anledninger

OG symptomene må ha vært til stede siste året, men ikke lenger enn 5 år

OG 30 % fall i GAF siste året med varighet >1 måned ELLER GAF-F <50 med varighet >12 måneder

Subterskel frekvens

Alvorlighetsskår på 6 på uvanlig tankeinnhold, 6 på ikke-bisarre ideer, 5-6 på perseptuelle avvik og/eller 6 på desorganisert tale

OG frekvensskår på 3

OG symptomene må ha vært til stede siste året, men ikke lenger enn 5 år

OG 30 % fall i GAF siste året med varighet >1 måned ELLER GAF-F <50 med varighet >12 måneder

Gruppe 2: Kortvarige, intermitterende psykotiske symptomer (BLIPS)

Alvorlighetsskår på 6 på uvanlig tankeinnhold, 6 på ikke-bisarre ideer, 5-6 på perseptuelle avvik og/eller 6 på desorganisert tale

OG frekvensskår på 4-6

OG hver episode må vare kortere enn 1 uke og ha spontan tilbakegang hver gang.

OG symptomene må ha vært til stede siste året, men ikke lenger enn 5 år

OG 30 % fall i GAF siste året med varighet >1 måned ELLER GAF-F <50 med varighet >12 måneder

Gruppe 3: Sårbarhet

Familiehistorie på psykose hos førstegradsslektning ELLER schizotyp personlighetsforstyrrelse hos individet selv

OG 30 % fall i GAF siste året med varighet >1 måned ELLER GAF-F <50 med varighet >12 måneder

Manifest psykose

Alvorlighetsskår på 6 på uvanlig tankeinnhold, 6 på ikke-bisarre ideer, 5-6 på perseptuelle avvik og/eller 6 på desorganisert tale

OG frekvensskår på 4 på tilsvarende subskalaer.

OG symptomene til stede lenger enn 1 uke

For å undersøke transisjonsraten til psykose blant individer som er identifisert i prodromalfase ved bruk av CAARMS ble 49 individer som kvalifiserte til prodromalfase, og som var forhåndsselektert ved å møte kriteriene ved BPRS/CASH, fulgt ved PACE-klinikken i 12 måneder⁵⁰. I løpet av denne oppfølgingstiden utviklet 40,8 % psykose⁵⁰.

En studie av 150 hjelpsøkende, ikke-psykotiske ungdom/voksne ble gjort for å undersøke validiteten til prodromalfase definert ved CAARMS⁷. 43 av individene møtte kriteriene for prodromalfase. I løpet av oppfølgingstiden på 12 måneder utviklet 11,6 % av de prodromale individene psykose. 1 person som ikke kvalifiserte til prodromalfase utviklet også psykose. Dette gav en relativ risiko mellom CAARMS-positive og CAARMS-negative på 12,44 (1,5-103,41). CAARMS hadde i denne populasjonen en sensitivitet på 0,83, spesifisitet på 0,74, PPV (positiv prediktiv verdi) 0,12 og NPV (negativ prediktiv verdi) 0,99⁷. Inter-rater reliabiliteten i denne

studien var god (0,85)⁷. En senere studie av Yung et al⁴⁷ fulgte 292 hjelpsøkende, ikke-psykotiske pasienter henvist til PACE-klinikken. Av de 292 personene ble 119 identifisert som prodromale og 173 som ikke-prodromale. Etter 6 måneder hadde totalt 10 % av de prodromale utviklet psykose og 0,6 % av ikke-prodromale. Dette gav sensitivitet på 0,92, spesifisitet på 0,62, PPV på 0,10 og NPV på 0,99⁴⁷. Etter 2 års oppfølging var transisjonsraten steget til 16 % blant de prodromale og 1,2 % blant de ikke-prodromale. Etter 2 år var dermed sensitiviteten 0,91, spesifisiteten 0,63, PPV 0,16 og NPV 0,99⁵¹.

3.1.2 The Structured Interview for Prodromal Symptoms (SIPS) og The Scale of Prodromal Symptoms (SOPS).

SIPS ble utviklet ved Prevention through Risk Identification, Management and Education (PRIME) Clinic, Yale University, og bygger videre på tilnærmingen utviklet ved PACE-klinikken⁵⁵. Den er modellert etter the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), men modifisert på postene for positive symptomer for å gi mer bredde og detaljert skåring ved lavere, prepsykotisk nivå innen alvorlighet¹⁷.

SIPS inkluderer SOPS, the Schizotypal Personality Disorder Checklist, et spørreskjema om familiehistorie og Global Assessment of Functioning scale (GAF-F). SIPS inkluderer også definisjon av 3 prodromale syndromer (the Criteria of Prodromal Syndromes, COPS) og operativ definisjon av psykose (Presence of Psychotic Syndrome, POPS)^{10, 17}.

SOPS består av totalt 19 poster fordelt på 4 subskalaer: positive- (5 poster), negative- (6 poster), desorganiserte- (4 poster) og generelle symptomer (4 poster). De 5 positive symptompostene er uvanlig tankeinnhold / vrangforestillinger, mistenksomhet / forfølgelsesideer, storhetsideer, perseptuelle abnormaliteter / hallusinasjoner og desorganisert kommunikasjon²³. De ulike positive symptompostene skåres fra 0 til 6 etter alvorlighetsgrad (0: fraværende, 1: kan være til stede, 2: mild, 3: moderat, 4: moderat alvorlig, 5: alvorlig, men ikke psykotisk, 6: alvorlig og psykotisk)²³. Skår 0-2 anses som ikke-prodromal, 3-5 som prodromal og 6 som psykotisk. For hver post tilføres også frekvens, varighet, intensitet, funksjonspåvirkning og tap av sykdomsinnsikt⁴⁶, men denne informasjonen benyttes ikke som del av kriteriene for inklusjon²³. Inter-rater reliabiliteten for SOPS er god; 0,95 for totalskår og over 0,75 for subskalaene¹⁰.

SOPS deler inn i 3 prodromale syndromer (se tabell 4). De ulike syndromene er: "Svekket positivt prodromalsyndrom" (Attenuated Positive Symptom syndrome; APS), "Kortvarig periodisk psykotisk syndrom" (Brief Intermittent Psychotic Symptom syndrome; BIPS), og "Svekket funksjonsnivå og genetisk risiko prodromaltilstand" (Genetic Risk and Deterioration syndrome; GRD). Den sistnevnte er inkludert for å fange opp prodromalfaser hovedsakelig dominert av negative symptomer, da det antas at negative symptomer vil gi utslag i GAF-F¹⁰. Negative, desorganiserte og generelle symptomer er inkludert i instrumentet for å måle alvorligheten av prodromet¹⁸, men det er kun positive symptomer som kvalifiserer til de to første prodromale syndromene.

Tabell 4**COPS-definerte prodromale syndromer¹⁰****Gruppe 1: Svekket positivt prodromalsyndrom (APS)**

1 eller flere SOPS positive symptompuster med skår 6
 OG symptomdebut innen siste 3 måneder
 OG symptomer flere minutter daglig minst 1 gang siste måned

Gruppe 2: Kortvarig periodisk psykotisk syndrom (BIPS)

1 eller flere av 5 SOPS positive symptompuster med skår 3-5
 OG symptomdebut inne siste år eller økt med ≥ 1 poeng siste år
 OG symptomer forekommer minst 1 gang per uke siste måned

Gruppe 3: Svekket funksjonsnivå og genetisk risiko prodromaltilstand (GRD)

Familiehistorie på psykose hos førstegradsslektning ELLER schizotyp personlighetsforstyrrelse hos individet selv
 OG 30 % nedgang på GAF-F siste måned med utgangspunkt i funksjon 1 år siden

Manifest psykose (POPS)

1 eller flere SOPS positive symptompuster med skår 6, ≥ 4 dager per uke i 1 måned
 ELLER 1 dag hvis symptomene er alvorlig desorganiserte eller farlige

Det er gjort flere studier av transisjonsraten til psykose blant individer identifisert som prodromale via bruk av SIPS/SOPS. De ulike studiene viser noe sprikende tall i henhold til transisjonsrate. Andel av prodromale pasienter som utvikler psykose innen 12 måneder varierer fra 15 %⁵⁷ til 50 %¹⁰. Miller et al¹⁰ fulgte symptomatiske, hjelpsøkende individer i prodromalfase henvist til klinikken (n=14). Etter 6 måneder hadde 42 % av individene i prodromalfase utviklet psykose. Etter 12 måneder var dette steget til 50 % og etter 24 måneder til 67 %. Av de som ikke hadde utviklet psykose i løpet av 12 måneder (n=7), hadde 70 % fremdeles prodromale symptomer. Ingen av ikke-prodromale pasientene (n=20) utviklet psykose innen 18 måneder, men 3 personer utviklet symptomer til å kvalifisere til prodromalfase¹⁰. Disse tallene gir SIPS en sensitivitet på 1, spesifisitet på 0,73 og PPV på 0,67 ved 24 måneder¹⁰. Haroun et al⁵⁷ viste en transisjonsrate på 15 % etter 12 måneder (n=50). Her møtte 20 av de 26 som møtte til oppfølgningssamtale som var identifisert som prodromale, men som ikke utviklet psykose, fremdeles kriteriene for prodromalfase etter 12 måneder⁵⁷. Velthorst et al⁶⁶ viste en transisjonsrate på 25 % innen 12 måneder blant prodromale individer identifisert ved SIPS (n=73).

For å bekrefte validiteten for prodromalfase identifisert ved bruk av SIPS har Woods et al⁴⁵ utført en studie av 575 hjelpsøkende individer henvist pga. mistanke om prodromalfase for psykose. Av disse kvalifiserte 377 til prodromalfase og 198 kvalifiserte ikke. Disse to gruppene ble sammenlignet med individer med familiær høyrisiko for psykose (n=40), pasienter med schizotyp personlighetsforstyrrelse (n=49) og friske individer (n=196). Denne studien viser at friske individer skårer minimalt på SOPS. Hjelpsøkende ikke-prodromale pasienter skårer noe høyere, men ikke like høyt som prodromale pasienter. I denne studien utviklet 40 % av de prodromale pasientene psykose i løpet av oppfølgingstiden på 2,5 år. Ingen av de normale kontrollene utviklet psykose, men 4 % av de ikke-prodromale hjelpsøkende pasienter og 36 % av pasientene med schizotyp personlighetsforstyrrelse utviklet psykose⁴⁵.

Cornblatt et al²⁹ ved Recognition and Prevention (RAP) programmet, New York, utviklet etter funn av en bifokal fordeling av pasientenes SOPS totalskår en inndeling av prodromale pasienter etter tilstedeværelse av APS og totalsum av SOPS positive symptomer. Denne tilnærmingen delte prodromale pasienter inn i 3 grupper. Gruppe 1

møtte ikke kravene til APS, men viste ikke-spesifikke, svake negative symptomer, som sosial isolasjon og forverring av rollefunksjon (f.eks. skolefravall). Denne gruppen kan representere en subtype av schizofreni med snikende debut og dårlig prognose. Denne subtypen affiserer hovedsakelig gutter, er assosiert med tidlig oppstart og er hovedsakelig bestående av negative symptomer. Gruppe 2 kvalifiserte til APS og hadde moderat totalskåre på ≤ 9 poeng. Gruppe 3 hadde APS med totalskåre ≥ 10 poeng. Etter 6 måneder hadde 47 % av gruppe 3 utviklet psykose, 11 % av gruppe 2 og ingen i gruppe 1. Det var også noen få pasienter som opplevd forverring og nå kvalifiserte til en høyere gruppe²⁹. Totalsum av SOPS positive symptomer på ≥ 15 poeng har vist seg å ha PPV på 1,0 over 6 måneder, dvs. at alle med denne skåren fikk en transisjon til psykose³⁰. Dette var dessverre på bekostning av sensitiviteten som falt til 0,67. Det ble her også vist at skår på 5 på minst en av de positive SOPS-postene gav PPV $>0,5$ og sensitivitet på 1,0. Men dette gav samtidig mange falske positive³⁰.

3.2 Identifisering av basale symptomer

3.2.1 The Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms (BSABS)

BSABS er ikke i første omgang designet for å identifisere individer med risiko for psykoseutvikling, men for å dokumentere subtil subjektiv psykopatologi ved schizofreni ut over positive og negative symptomer. Den gir av den grunn ingen klar definisjon på prodromaltilstand eller psykose¹⁴.

BSABS er et semistrukturert intervju bestående av 92 poster med operasjonelt definerte prepsykotiske endringer, typiske utsagn og spørsmåleksempler. Basert på pasientens beskrivelse av symptomene avgjør intervjuer om symptomet er "til stede", "mulig til stede" eller "fraværende"²⁰. BSABS har 35 poster i cluster 1 (tanke-, språk-, perseptuelle- og motoriske forstyrrelser), 13 poster i cluster 2 (hemmet kroppsopplevelse), 5 poster i cluster 3 (redusert toleranse for normalt stress), 7 poster i cluster 4 (forstyrrelse i emosjoner og affekt, inkludert redusert tanke, energi, konsentrasjon og hukommelse) og 6 poster i cluster 6 (økt emosjonell reaktivitet, redusert evne til å vedlikeholde og initiere sosial kontakt og forstyrrelse i nonverbalt uttrykk)¹³.

En retrospektiv undersøkelse av basale prodromale symptomer inntil 6 måneder før innleggelse blant ungdom viste at konsentrasjonsforstyrrelse, tankeinterferens, motorisk blokk, tankepress, sensitivitet ovenfor lyd, tankeperservasjon og forstyrret mottakende språk skilte best mellom tidlig oppstartende schizofreni (EOS) og ungdom med andre ikke-psykotiske lidelser⁶⁴. Disse 7 symptomene hadde en sensitivitet på 0,72 og spesifisitet på 0,95⁶⁴.

Ved en studie av Klosterkötter et al²⁰ ble 385 pasienter henvist pga. diagnostiske vanskeligheter undersøkt med BSABS og PSE9 (Present State Examination, 9 versjon). 160 av disse, hvorav 110 personer hadde hatt prodromale symptomer ved den første undersøkelsen, ble fulgt opp etter gjennomsnittlig 9,6 år med ny undersøkelse. Totalt hadde 79 personer utviklet psykose. 77 av disse hadde hatt prodromale symptomer ved den første undersøkelsen. Gjennomsnittlig kom psykosedebut 4,3 år etter oppstart av prodromale symptomer hos kvinner, og etter 6,7 år hos menn. Dette betyr korrekt prediksjon med tilstedeværelse av minst 1 BSABS

prodromalt symptom hos 78,1 %. Dette gir en sensitivitet på 0,98, spesifisitet på 0,59, PPV på 0,70 og NPV på 0,96. Dette gir kun 1,3 % falske negative, men samtidig 20,6 % falske positive²⁰. Av de fem clusterene hadde cluster 1 (tanke-, språk-, perseptuelle- og motoriske forstyrrelser) best prediktiv diskrimineringsevne med sensitivitet på 0,80 og spesifisitet på 0,72²⁰.

Videre analyse av de enkelte BSABS-elementene²⁰ viste at 10 basale symptomer i BSABS kvalifiserer til kravet om sensitivitet $\geq 0,25$ og PPV $\geq 0,70$. Disse symptomene er tankeinterferens, tankeperservasjon, tanketrykk, tankeblokk, forstyrret reseptivt språk, redusert evne til å skille ideer og persepsjon, fantasi og sant minne, ustabile ideer om referanse, derealisasjon, visuelle- og akustiske perseptuelle forstyrrelser. Disse 10 symptomene gav rett prediksjon hos 81,2 % av pasientene i studien²⁰.

3.2.2 Schizophrenia Proneness Instrument, Adult version (SPI-A)

SPI-A er utviklet av Schultze-Lutter og Klosterkötter, Cologne, Tyskland, som et supplement til SIPS/CAARMS og PANSS⁸. Den er et forkortet instrument basert på de 10 BSABS-elementene med sensitivitet $\geq 0,25$ og PPV $\geq 0,70$ ⁶.

SPI-A består av 34 poster fordelt på 6 subskalaer med 5-6 poster i hver^{8, 43}. Subskalaene er (1) affektiv-dynamisk forstyrrelse (ADYN) som inkluderer redusert stresstoleranse, endret generelt humør og positiv emosjonell responsivitet, (2) kognitiv-oppmerksomhets-hindre (ATTENT) som inkluderer noen basale kognitive symptomer mindre spesifikke for psykoseutvikling, f.eks. oppmerksomhetsproblemer, hemmet korttidshukommelse, konsentrasjonsproblemer, saktere tenkning og manglende målrettet tenkning, (3) kognitive forstyrrelser (COGNIT) som inkluderer bl.a., manglende beslutningsevne, tankeinterferens og tankeblokk, hemmet øyeblikkelig gjenkallelse og språk, hvilket er mer spesifikt for prodromale subjekter, (4) forstyrrelser i opplevelsen av jeget og omgivelser (SELF) som inkluderer tankepress, ustabile referanseideer, manglende evne til å skille mellom emosjoner, økt emosjonell reaktivitet ved sosiale interaksjoner, (5) kroppsopplevelses forstyrrelser (BODY) som inneholder uvanlige kroppsopplevelser av ikke-psykotisk art og (6) perseptuelle forstyrrelser (PERCEPT) med hypersensitivitet for optiske og/eller akustiske stimuli, fataopi, mikro-/makropsi, endret intensitet eller kvalitet av stimuli og depersonalisering²⁴. De ulike postene skåres fra 0 til 6 i henhold til frekvens, alvorlighet, subjektiv byrde, mestring, effekt på funksjon, hjelpsøkende atferd og/eller område av livet affisert^{8, 27}. Forløpige resultater viser god inter-rater reliabilitet på 0,89⁸.

Schultze-Lutter et al²⁴ har gjort en prospektiv undersøkelse av SPI-A. Det ble her testet ut to ulike definisjoner av prodromalfase basert på basale symptomer; ”kognitive-perseptuelle basale symptomer (engelsk: Cognitive-Perceptive Basic Symptoms; COPER) og ”kognitive forstyrrelser” (engelsk: Cognitive Disturbances; COGDIS) (se tabell 5). Disse har relativt overlappende kriterier. Alle som kvalifiserte til COGDIS også kravene til COPER og 85 % av COPER møtte også COGDIS. 50 % av COPER og 85 % av alle COGDIS kvalifisert også til APS ved SIPS²⁴.

Tabell 5**Risikokriteriet, Kognitive-perseptuelle basale symptomer (COPER)** ³²

≥1 av 10 følgende symptomer med SPI-A skår ≥3 innen siste 3 måneder og debut ≥12 måneder siden:

- 1) tankeinterferens
- 2) tankeperservasjon
- 3) tanketrykk
- 4) tankeblokk
- 5) forstyrret mottakende språk
- 6) redusert evne til å skille idéer/persepsjon, fantasi/sanne minner
- 7) ustabil referanseidé
- 8) derealisasjon
- 9) visuelle perseptuelle forstyrrelser (hypersensitivitet for lys eller uskarpt syn)
- 10) akustiske perseptuelle forstyrrelser (hypersensitivitet for lyd)

Høyriskikriteriet, Kognitive forstyrrelser (COGDIS) ³²

≥2 av 9 følgende symptomer med SPI-A skår ≥3 innen siste 3 måneder:

- 1) klarer ikke dele oppmerksomheten
- 2) tankeinterferens
- 3) tanketrykk
- 4) tankeblokk
- 5) forstyrret mottakende språk
- 6) forstyrret ekspressivt språk
- 7) ustabil referanseidé
- 8) forstyrret abstrakt tenkning
- 9) fanget oppmerksomhet av detaljer i det visuelle felt

Kriterier for manifest psykose

Tilstedeværelse av ≥1 av følgende symptomer med varighet over 7 dager:

hallusinasjoner, vrangforestillinger, paranoide ideer, økende mistenksomhet uten paranoid ide, formelle tankeforstyrrelser (målt ved PANSS)

I løpet av studiens oppfølgningstid på 2 år utviklet 36,4 % av COPER og 34,7 % av COGDIS (totalt 34,9 %) psykose²⁴. Det ble ikke funnet noen forskjell mellom COPER og COGDIS i henhold til tidsrom til psykosedebut tross at COGDIS-gruppen utviste høyere nivå av symptombyrde. Det var heller ingen forskjell mellom gruppene i alvorligheten av hvilken ikke-affektiv psykotisk lidelse som ble utviklet²⁴.

3.2.3 Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms – Prediction List (BSABS-P)

BSABS-P er utviklet av Schultze-Lutter og Kosterkötter ved University of Cologne, og er et intervju som måler 21 selvopplevde kognitive, perseptuelle og motoriske forstyrrelser som er prediktivt for utvikling av psykose⁶⁸. Dette instrumentet er adaptert fra SPI-A og gir en mer fokusert måling av tilstedeværelse og alvorlighet av basale symptomer med særlig høy prediktiv validitet⁶⁹. Kriteriene for prodromalfase tilsvarer COGDIS for SPI-A, men benytter da BSABS-P skår ≥3 innen siste 3 måneder⁶⁸.

Det ble ikke funnet noen publisert prospektive studier med bruk av BSABS-P som identifiseringsinstrument.

3.3 Kombinert tilnærming av svake positive symptomer og basale symptomer

Selv om tilnærmingen basert på svake positive symptomer og tilnærmingen basert på basale symptomer er utviklet som to separate metoder for å identifisere individer i risiko for psykoseutvikling, finnes det kombinert tilnærminger.

Det er tenkt at enkelte uspesifikke basale symptomer kommer tidligere enn COPS/CAARMS-kriteriene, og at man ved å kombinere tilnærmingene også vil identifisere individer som befinner seg tidligere i prodromalfasen¹⁴. Kombinasjon av tilnærmingene har blitt brukt for å definere tidlig initial prodromalfase (engelsk: Early Initial Prodromal State; EIPS) og sen initial prodromalfase (engelsk: Late Initial Prodromal State: LIPS)^{28, 31}. EIPS er definert som tilstedeværelse av minst 1 av de 10 predikerende basalsymptomene flere ganger i uken siste 3 måneder (COPER) og ikke tilstedeværelse av APS eller BLIPS eller som kombinasjon av genetisk sårbarhet (førstegradsslektning med schizofrenidiagnose eller schizofreni spektrum lidelse) eller obstetriske risikofaktorer og nylig funksjonsfall (30 % nedgang på GAF-F siste år). Ved LIPS kvalifiserer individet til APS eller BLIPS^{28, 31}. Denne inndelingen ble gjort i henhold til inkludering av studie med behandlingsforsøk for å begrense bruken av nevroleptika til pasienter med positive symptomer⁷⁶.

Det er også tenkt at basale symptomer kan supplementere tilnærmingen basert på svake positive symptomer for å øke den prediktive verdien⁷⁹. En studie av Simon et al²⁵ viste at en slik kombinasjon gav en mer homogen gruppe av kliniske og kognitivt hemmede individer. Det ble her ikke gjort en prospektiv studie, slik at sikre transisjonstall er ikke tilgjengelig, men homogeniteten kan hinte mot at et en slik kombinert tilnærming er en mer sensitiv måte å predikere hvem som senere vil utvikler schizofreni²⁵.

Kombinert tilnærminger til feltet er nå under utforskning ved i Basel Früherkennung von Psychosen (FEPSY) studien og The European Prediction of Psychosis Study (EPOS). Her er gruppe 1 til 3 definert ved COPS (SIPS), og gruppe 4 ved COPER (SPI-A/BSABS-P).

3.3.1 Early Recognition Instrument based on the Instrument for the Retrospective Assessment of the Onset of Schizophrenia (ERiraos)

ERiraos er utviklet av Häfner og Maurer, Mannheim, Tyskland. Den består av to trinn. Det første trinnet er ERiraos sjekkliste. Om pasienten skårer over cut-off på trinn 1 vil han/hun henvises til trinn 2; ERiraos symptomliste³⁴

ERiraos sjekkliste består av 17 poster og benyttes som screeninginstrument for å identifisere individer i økt risiko for psykose. Postene består av 13 uspesifikke tegn (sosial isolering, dysforisk stemning, forstyrrelse av søvn/appetitt/ seksualitet, saktere tanker/tale/bevegelse, fall i rollefunksjon, nervøsit, irritabilitet, tanketrykk, mistenksomhet, referanseideer, derealisasjon), 3 sene prodromale tegn (perseptuelle forstyrrelser, tankeblokk, tankeinterferens, paranoide ideer) og 1 post om psykose (perseptuelle abnormaliteter/hallusinasjoner). Det er også 2 tilleggsspørsmål om hvilket symptom som oppleves som mest foruroligende og grad av endring av dette symptomet siste året, samt 3 tilleggsspørsmål om tilstedeværelse av risikofaktorer for psykose (obstetriske komplikasjoner, tilstedeværelse av mentale lidelser i familien og

så fall hvilken). Uspesifikke symptomer skåres til 2 poeng, prepsykotiske symptomer til 4 poeng og psykotiske symptomer til 6 poeng. Cut-off for å referere videre til trinn to er satt til 6 poeng³⁴.

ERiraos symptomliste er basert på the Retrospective Assessment of the Onset of Schizophrenia (IRAOS), the Brief Psychiatric Rating Scale (BSABS), SIPS, CAARMS, samt andre instrumenter. ERiraos symptomliste består av 110 poster, indikator på funksjonsfall, indikator på sosialt fall og en tidsmatriks. 4 moduler er også inkludert: farmakoterapi, rusmisbruk, lovovertrедelser og funksjon i dagliglivet. Det er også inkludert instrumenter for identifisering av obstetriske komplikasjoner, utviklingsforsinkelse og utviklingsforstyrrelse³⁴.

ERiraos deler individer i prodromalfase i 2 grupper; tidlig prodromalfase (engelsk: Early Prodromal State; EPS) og sen prodromalfase (engelsk: Late Prodromal State; LPS) (se tabell 6).

Tabell 6

Kriterier for prodromalfase basert på ERiraos³⁴

Tidlig prodromalfase

≥1 av følgende symptomer oppstått siste 3 måneder

- 1) Tankeinterferens
- 2) Tankeperservasjon
- 3) Tanketrykk
- 4) Tankeblokk
- 5) Forstyrret mottakende språk
- 6) Redusert evne til å skille idéer/persepsjon, fantasi/sanne minner
- 7) Ustabil referanseidé
- 8) Derealisasjon
- 9) Visuelle perseptuelle forstyrrelser
- 10) Akustiske perseptuelle forstyrrelser

OG/ELLER

Fall i GAF med minst 30 poeng siste året OG minst en av følgende risikofaktorer

- 1) Førstegradsslektning med schizofreni eller schizofrent spektrum lidelse
- 2) Pre- eller perinaltale komplikasjoner

Sen prodromalfase

Tilstedeværelse av minst 1 av følgende Begynnende (attenuated) positive symptomer (APS) siste 3 måneder med tilstedeværelse flere ganger per uke over en periode av minst 1 uke.

- 1) Referanseidé
- 2) Merkelige overbevisninger eller magisk tekning
- 3) Uvanlige perseptuelle opplevelser
- 4) Merkelig tenkning eller tale
- 5) Mistenksomhet eller paranoide ideer

OG/ELLER

Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms (BLIPS): tilstedeværelse av minst en av følgende psykotiske symptomer med varighet under en uke (intervall mellom episodene minst 1 uke) med spontan remisjon

- 1) Hallusinasjoner
- 2) Vrangforestillinger
- 3) Formelle tankeforstyrrelser
- 4) Desorganisert eller kataton atferd

Kriterier for manifest psykose

Forekomst av 1 av ≥BLIPS symptom med varighet >6 dager.

Prospektiv studie med ERiraos som diagnostisk instrument er i gang³⁴. Ved denne studien gjøres også intervensjon i prodromalfasen og det foreligger derfor ingen sikre predikative verdier for ERiraos. I kontrollgruppen for intervensjon ved tidlig prodromalfase utviklet 14,8 % psykose eller sen prodromalfase innen 9,2 måneder. Dette er foreløpige tall, da studien fremdeles har få deltagere og ikke fullført oppfølgingsperioden³⁴.

3.4 Screening instrumenter

3.4.1 Basel Screening Instrument for Psychosis (BSIP)

BSIP ble utviklet for å identifisere pasienter som skulle inkluderes i Basel Früherkennung von Psychosen (FEPSY) studien ved Universitetet i Basel. Den er rettet mot hjelpsøkende pasienter med prodromale symptomer for å screene ut de som skal følges opp med mer utdypende diagnostikk. Den er ikke beregnet som screeninginstrument i den generelle populasjonen⁴¹.

BSIP består av 46 poster basert på psykopatologi (DSM-III-R prodromale symptomer utviklet siste 5 år og persisterende til nåværende tidspunkt, andre prodromale symptomer fra litteratur med oppstart siste 2 år og persisterende til nåværende tidspunkt), sosialt fall (funksjonsfall innen jobb/utdanning som har oppstått innen siste 5 år og persisterende til nåværende tidspunkt), rusmisbruk (jevnlig bruk siste 2 år), tidligere psykiatrisk lidelse, genetisk risiko (schizofreni/psykotisk lidelse hos første-/annengradsslektning) og alder (<30 år for kvinner og <25 år for menn). Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) blir brukt for å skåre psykotiske fenomener⁴¹. Interrater reliability for BSIP er høy (Kappa .87)⁴².

BSIPS/BPRS deler prodromale pasienter inn i 3 grupper; prepsykotisk kategori, genetisk risiko kategori og uspesifikk risiko kategori (se tabell 7).

Tabell 7

Kriterier for prodromalfase basert på BSIP og BPRS⁴¹

Gruppe 1 prepsykotisk kategori

Svake psykotiske symptomer / psykotiske symptomer under cut-off (BPRS skår: hallusinasjoner 2-3, uvanlig tankeinnhold 3-4, mistenksomhet 3-4) flere ganger per uke i >1 uke.

ELLER

Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms (BLIPS): psykotiske symptomer over cut-off (BPRS skår: hallusinasjoner ≥ 4 , uvanlig tankeinnhold ≥ 5 , mistenksomhet ≥ 5 , desorientert kommunikasjon ≥ 5), men med varighet <1 uke før spontan remisjon.

Gruppe 2 genetisk risiko kategori

Første-/annengradsslektning med psykotisk lidelse OG minst 2 andre risikofaktorer fra BSIP

Gruppe 3 Uspesifikk risiko kategori

Minimal mengde og kombinasjon av bestemte risikofaktorer fra BSIP

Kriterier for manifest psykose

≥ 1 av følgende symptomer

- 1) Mistenksomhet BPRS ≥ 5 (≥ 1 ukes varighet eller delvis vrangforestilling)
- 2) Uvanlig tankeinnhold BPRS ≥ 5 (vrangforestilling eller funksjonspåvirkning)
- 3) Hallusinasjoner BPRS ≥ 4 (>2 /uke eller funksjonspåvirkning)
- 4) Desorganisert kommunikasjon BPRS ≥ 5 (meste av tiden eller 3-4 hendelser med usammenhengende fraser)

OG symptomer minst flere ganger per uke

OG symptomvarighet >1 uke

Forløpige resultater fra FEPSY⁴¹ viser at prodromale pasienter hadde lavere BPRS symptomskår enn førstegangpsykotiske, og at de som senere fikk utvikling av psykose lå midt mellom gjennomsnittet for prodromalfase og førstegangpsykose. 13 % av identifiserte prodromale konverterte innen 6 måneder, 23 % innen 12 måneder og 25 % innen 24 måneder. Forløpig transisjonsrate totalt i studien frem til publikasjon er 32 %⁴¹. Sensitiviteten var ut fra dette 0,83 og spesifisiteten 0,79. Total prediktiv nøyaktighet var 0,81⁴¹.

3.4.2 PROD-screen

PROD-screen er et screeninginstrument utviklet av Heinmaa et al i Finland³³. Den er basert på SIPS, the Retrospective Assessment of the Onset of Schizophrenia (IRAOS) og the Brief Psychiatric Rating Scale (BSABS), og er designet for å kunne foretas over telefon eller som selvutfyllende skjema. Den består av totalt 29 poster og tar ca 30 min å fylle ut. Den inneholder 7 poster om generell funksjon, 10 poster om generelle symptomer og 12 poster om mer spesifikke svake psykoselignende symptomer. Den måler både nåværende situasjon (siste året) og livstidssituasjon (tidligere enn siste året)³³. PROD-screen er i studier sammenlignet med SIPS med APS som gullstandard. Med cut-off på 2 spesifikke symptomer hadde PROD-screen en sensitivitet på 0,80 og spesifisitet på 0,75, med PPV på 0,57 og NPV på 0,88. Med cut-off på 3 spesifikke symptomer steg prediksjonsevnen fra 0,77 til 0,79, men sensitiviteten sank da til 0,70³³. PROD-screen er vist å kunne brukes som screening av blandede grupper og førstegradsslektninger av schizofrene, og muligens også på den generelle populasjonen. I høyt symptomatiske grupper, som pasienter ved psykiatrisk poliklinikk, er den derimot ikke egnet da den her ikke klarer å differensiere mellom SIPS-positive og SIPS-negative³³. Måling av prediktiv validitet avventer resultater fra DEEP-prosjektet (DEtection of Early Psychosis).

3.4.3 The Prodromal Questionnaire (PQ)

PQ ble utviklet av Loewy et al³⁷ ved Center for Assessment and Prevention of Prodromal States (CAPPS) ved UCLA, Los Angeles, for å screene henvisninger til klinikken for å unngå bruk av ressurser på SIPS-negative individer. PQ er et selvrappporterende spørreskjema bestående av 92 sant/usant-poster som tar ca 20 minutter å fylle ut. Den er i hovedsak basert på Schizotypal Personality Questionnaire og SIPS, og består av 4 subskalaer: (1) positive symptomer (f.eks. uvanlig tenkning, perseptuelle abnormaliteter), (2) negative symptomer (f.eks. avflatet affekt, sosial isolasjon), (3) desorganiserte symptomer (f.eks. merkelig atferd), og (4) generelle symptomer (f.eks. depresjon, rollefunksjon)³⁷. Kriteriene for prodromalfase tilsvarer COPS, og kriteriene for psykose tilsvarer POPS. For å validere PQ ble SIPS satt som gullstandard. Med grense på ≥ 8 positive poster for positive symptomer hadde PQ sensitivitet på 0,90 og spesifisitet på 0,49. Med grense på ≥ 14 positive poster for positive symptomer hadde den sensitivitet på 0,71 og spesifisitet på 0,81³⁷. PQ er mindre sensitiv til å skille mellom prodromale syndromer og manifest psykose. Ved bruk av PQ som screening i en generell populasjon skåret 43 % av individene over grensen på ≥ 8 , men kun 2 % anså dette som foruroligende³⁷. Det forsøkes nå å modifisere PQ til å inkludere måling av hvorvidt individet finner symptomene foruroligende og hvorvidt individet oppsøker hjelp for dine symptomer, slik at den kan prøves ut som screeninginstrument i en ikke-klinisk setting³⁷. Prediktiv verdi er under videre utforskning.

3.4.4 Youth Psychosis at Risk Questionnaire (Y-PARQ)

Dette er et instrument designet for å populasjonsscreening bland ungdom. Y-PARQ er basert på CAARMS og består av 96 poster som beskriver positive-, affektive- og negative symptomer³⁸. Ungdommen fyller selv inn skjemaet med ja/nei/usikker på de ulike postene. Ut fra CAARMS-kriteriene ble 24 av de mest diskriminerende positive symptomspørsmålene brukt til å kalkulere en positiv symptomskåre, hvor $>11/24$ ble ansett som "potensiell prodromal". Ved utprøving på ungdomstrinnet skåret totalt 15,4 % $>11/24$. Med Kiddie-SADS som gullstandard hadde Y-PARQ en sensitivitet på 0,98 og PPV på 0,82. Y-PARQ kan være en effektiv måte å gjøre populasjonsscreening blant ungdom, i alle fall ved isolerte høyrisikopopulasjoner³⁸. Det ble ikke funnet prospektiv undersøkelse av Y-PARQ

3.4.5 SIPS-screen

SIPS-screen er utviklet av Miller et al ved PRIME-klinikken, New Haven, USA. Den er beregnet for screening i primærhelsetjenesten eller andre kliniske settinger av pasienter som søker helsehjelp pga. prodromale symptomer. Den består av 12 elementer inne positiv symptomatologi som hver skåres fra 0 til 6⁴³. For å teste positivt var kravet >1 post med skår 6 eller >3 poster med skår 5⁴⁰. Med SIPS som gullstandard har SIPS-screen en sensitivitet på 0,90 og spesifisitet på 1 (n= 36)⁴³. Det ble ikke funnet prospektiv undersøkelse av SIPS-screen.

3.4.6 PRIME Screen – Revised (PS-R)

PS-R er en videreutbygning av SIPS-screen gjort av Kobayashi og Mizuno, Japan⁴⁰. Det er her lagt til symptomvarighet som spørsmål i screeningen. Argumentet bak denne utvidelsen var at lav spesifisitet i den generelle befolkningen kunne skyldes at spørsmålene i screeningen var enkle ja/nei-spørsmål og ikke inneholdt spørsmål om intensitet eller varigheten av symptomene.

PS-R består av 12 poster, 11 av disse er om SIPS positive symptomer, mens siste spørsmålet omhandler tap av sykdomsinnsikt ("Jeg har vært bekymret om jeg er i ferd med å bli gal"). Postene skåres fra 0 til 6. I tillegg er det en post som symptomvarighet (<1 måned, 1 måned til 1 år, >1 år)⁴⁰. Kriteriene for prodromalfase er satt til ≥ 1 post med skår 6 med varighet >1 år ELLER ≥ 2 poster med skår 6 uavhengig av varighet ELLER ≥ 2 poster med skår 5 med varighet >1 år ELLER total PS-R skår ≥ 39 poeng⁴⁰.

PS-R er testet ut i en gruppe bestående av psykiatriske poliklinikkpasienter i alderen 16 og 30 år (n=547), samt i en kontrollgruppe bestående av ikke-hjelpøkende, potensielt friske personer (studenter, n=496)⁴⁰. 115 av poliklinikkpasienten fikk via randomisering utført SIPS. Av disse var 46 PS-R positive og 69 PS-R negative. Av de 46 positive skåret 2 til psykose og 19 til prodromalfase ved bruk av SIPS. Med SIPS som gullstandard viste PS-R sensitivitet 1,00, spesifisitet 0,73, PPV 0,43 og NPV 1,00. 82 av de 115 (27 % frafall) pasienten ble reevaluert etter 6 måneder. Da hadde 4 av de gjenværende 35 PS-R positive utviklet psykose, men ingen av de PS-R negative. Dette gir en PPV for psykoseutvikling på 0,11. I kontrollgruppen skåret 10 % positivt på PS-R⁴⁰. Det ble ikke gjort prospektiv studie eller SIPS-kontroll på kontrollgruppen.

4. DISKUSJON

Kriterier for prodromalfase

Diagnostisering av prodromalfase er vanskelig da symptomene er mange og symptomkombinasjonene enda flere. For å øke prediksjonsevnen kombinerer derfor de fleste instrumentene ulike aspekter av symptomatologien. En slik tilnærming som består av flere prediktorer øker prediksjonsevnen, men på bekostning av sensitiviteten⁷⁰. Hvis f.eks. 90 % kvalifiserer til prediktor A, og 20 % til prediktor B, vil kun 18 % kvalifisere til A og B⁷⁰.

De fleste instrumentene diagnostiserer via operasjonelle kategorier. Dette øker reliabiliteten, men på bekostning av validiteten. Å definere en lidelse ved tilstedeværelse av enkelte kriterier gir ikke nødvendigvis et godt innblikk i hvordan lidelsen faktisk er⁹. Det blir litt som å forutsi ekstrem varme via temperaturstigning uten å identifisere brannen som er årsaken til oppvarmingen⁷⁹. Å optimalisere konstruktvaliditeten er en utfordring for psykiatrien generelt, men er av særlig interesse når man forsøker å identifisere individer i prodromalfase for psykose⁹. Det er blitt forslått at kriterier bør skille seg fra symptomer, slik at kriteriene reflekterer essensen i lidelsen og symptomene kan/kan ikke være tilstede⁹, men dette har frem til nå vist seg svært vanskelig å få til.

APS er det oftest brukte kriteriet for deteksjon av individer i risiko for senere psykoseutvikling, enten via SIPS eller via CAARMS. Så langt virker ”ultra høyrisiko”-kriteriene gyldige til å oppdage utvalg med økt risiko for psykose, til tross for at en signifikant del av individene identifisert ikke utvikler psykose. De to instrumentene med tilnærming basert på svake positive symptomer likner, men er ikke identiske. SIPS måler et noe smalere spektrum av symptomer og psykopatologi enn CAARMS⁶. SIPS poster skåres kun i henhold til alvorlighet, mens CAARMS poster også skåres i henhold til frekvens og potensiell interaksjon med stress og rusmidler³¹. I henhold til CAARMS kriteriene har SIPS også en innsnevring av varighetskriteriet fra 5 år til 1 år ved APS og fra 1 år til 3 måneder ved BLIPS. Ved GRD er det også krav om GAF-F-fall siste måned, mens CAARMS krever varighet på 1 måned. Dette gjør at SIPS muligens identifiserer individer i mer nærstående risiko for psykoseutvikling^{6, 10}.

Tilstedeværelse av basale symptomer har vist høyeste prediktive verdi for senere schizofreni, men disse tallene er basert på en mye lengre oppfølgingsperiode (gjennomsnittlig 9,6 år)²⁰ og har ikke kunnet reproduseres i en studie med kortere oppfølgingstid (3 år)⁶⁶. Resultater fra studier av basale symptomer har blitt gjennomgått i henhold til sannsynlighetsratio (engelsk: likelihood ratio)⁷². Det ble her funnet at ingen av BSABS clusterene og kun 2 av de 10 symptomene med høyest prediktiv verdi hadde nok diagnostisk nøyaktighet (sannsynlighetsratio >5). Å ha minst ett basalt symptom økte sannsynligheten for schizofreni 2,36 ganger, men dette har lite diagnostisk relevans i et utvalg med lavere pretestsannsynlighet⁷². Ut fra dette kan det sies at basale symptomer kan ha nytte for en bred identifisering av individer i risiko for psykoseutvikling, men ikke nok nøyaktighet for diagnostikk⁷². Det mangler fremdeles prospektive studier hvor SPI-A, BSABS-P eller ERIRaos har blitt benyttet

som diagnostisk instrument. Det trengs per i dag flere studier med mulig lengre oppfølningstid for å bekrefte/avkrefte prediksjonsverdi av basale symptomer.

Velthorst et al fant ingen forskjell mellom de som utviklet psykose og de som ikke utviklet psykose i henhold til positive symptomer⁶⁶. Det er funnet at tankeinnhold, perseptuelle avvik, tankeforstyrrelser og motoriske endringer ikke har prediksjonsverdi for psykoseutvikling⁷, men at subkategoriene for konsentrasjon og oppmerksomhet, emosjon og affekt, redusert energi og toleranse for normalt stress hadde høy prediksjonsverdi⁷. Tross dette er det kun positive symptomer som kvalifiserer til prodromalfase både ved CAARMS og SIPS. SIPS begrunner dette valget med at retrospektive data viser at positive symptomer starter senere i forløpet enn negative symptomer og øker det siste året for psykosedebut¹¹ og at en tilnærming med svake psykotiske symptomer identifiserer derfor muligens kun en subgruppe av prodromale individer med *nærstående* manifest psykose. Young et al hevder at dette funnet skyldes at kriteriene allerede selekterer personer med positive symptomer, og det er tilstedeværelse av negative symptomer i tillegg til de positive som predikerer utvikling til psykotisk lidelse⁷. Risiko for psykoseutvikling kan derfor ikke kun evalueres ut fra CAARMS/SIPS-skår, men også populasjonsgruppe og klinisk bilde.

Det har vist seg ved flere prospektive studier at sosial anhedoni og tilbaketrekning, lavere generell funksjon, høyere nivå av uvanlig tankeinnhold eller mistenksomhet og redusert emosjonelt uttrykk har høy prediksjonsverdi for hvem av de som er identifisert ved prodromalfase ved "ultra høyrisiko"-kriteriene som faktisk utvikler psykose^{46, 66, 53, 41}. Med bakgrunn i disse funnene bør det vurderes om sosial anhedoni eller tilbaketrekning og eventuelt andre predikerende symptomer/funn bør legges til i de diagnostiske inklusjonskriteriene for prodromalfase for å forbedre prediksjonen av senere psykoseutvikling.

Instrumentenes testegenskaper

Hvis en diagnostisk test ikke har sensitivitet på 1 og spesifisitet på 1 er det en mulighet for falske positive og falske negative testresultater. Tabellen 8 viser de ulike strategienes sensitivitet, spesifisitet, PPV (positiv prediktiv verdi), NPV (negativ prediktiv verdi) og LR (likelihood ratio, sannsynlighetsratio). Man må her legge merke til forskjellen mellom utregning fra oppfølging og utregning via sammenligning med gullstandard. Ved sammenligning med gullstandard sier sensitivitet, spesifisitet, PPV og NPV kun noe om hvordan pasienten vil skåre ved gullstandarden, den sikker ikke mot psykoseutvikling. Sannsynlighetsratio sier noe om testens evne til å påvirke sannsynligheten for en sykdom og regnes ut fra sensitivitet og spesifisitet. Hvor stort utslag sannsynlighetsratioen gir som postsannsynlighet er dog avhengig av pretestsannsynligheten.

Tabell 8

Strategi	Oppf.tid/gullstandard	Sensitivitet	Spesifisitet	PPV	NPV	LR
CAARMS ⁵¹	2 år	0,91	0,63	0,16	0,99	2,46
SIPS/SOPS ^(*)	2,5 år	0,91	0,62	0,40	0,96	2,39
BSABS ²⁰	Gj.snitt 9,6 år	0,98	0,59	0,70	0,96	2,39
SPI-A (≥1)	-	-	-	-	-	-
ERiraos	-	-	-	-	-	-
BSIP ⁴¹	2-5 år	0,83	0,79	-	-	3,95
PROD-screen ³³	SIPS	0,80	0,75	0,57	0,88	
PQ (≥8) ³⁷	SIPS	0,90	0,49	-	-	
Y-PARQ ³⁸	Kiddie-SADS	0,98	-	0,82	-	
SIPS-screen ⁴³	SIPS	0,90	1,00	-	-	
PS-R ⁴⁰	SIPS	1,00	0,73	0,43	1,00	

Det mangler fremdeles prospektive studier av SPI-A og ERiraos hvilket gjør at data her ikke ennå er tilgjengelig. (*) regnet ut fra funn i studie av Woods et al⁴⁵

Man må være oppmerksom på at pretestsannsynlighet (prevalensen i gruppen testen tas på) påvirker transisjonsraten til psykose i studiegruppene, de prediktive variablene og mulig også sensitivitet og spesifisitet. De fleste av testene som er beskrevet i denne oppgaven er utført på forhåndsselekterte grupper med høyere pretestsannsynlighet enn i befolkningen generelt. Insidensen i studiegruppene er betydelig høyere enn i den generelle befolkningen. Denne opphopningen skyldes at individene har gått gjennom en rekke filtre før de ender i studiene. Det første filtret består av at individet eller dets omgivelser oppfatter symptomene og ønsker hjelp for dem. Det andre filtret er oftest pasientens fastlege/helsetjeneste. Her må fastlegen/helsearbeider oppdage symptomene og bestemme seg for å henvise videre til rett instans. Det tredje filteret er opptak ved psykiatriske poliklinikker, evt. psykiatriske poster. Deretter må individet være villig til å delta i forskningen. Klinikker som spesielt retter seg mot forskning for prodromalfase for psykose vil naturlig tiltrekke seg en gruppe med høyere insidens. Denne seleksjonsprosessen gir en opphopning av sanne prodromale pasienter i slike grupper⁷⁰. De ulike instrumentene får ofte "æren" for opphopningen i studiegruppen ved å påberope seg prediktiv verdi. Hvis man ser på studier av CAARMS ser man at utganggruppen (n=150) hadde en generell 12-måneders transisjonsrate til psykose på 4 % og at positiv CAARMS økte prediksjon av transisjonsraten til 11,6 % i en av studiene⁷, mens den økte fra 9 % (n=229) til 16 % etter 2 år ved en annen studie⁴⁷. Studier av SIPS viste en økning i 12-måneders transisjonsrate fra 21 % i gruppen som helhet til 50 % ved positiv SIPS i en studie (n=34)¹⁰ og økning fra 27 % til 40 % etter 2,5 år i en annen studie (n=575)⁴⁵. Studien av BSABS hadde en utgangstransisjon på nærmere 50 % hvor denne økte til 70 % etter positiv BSABS²⁰.

Da de ulike studiene kan ha hatt en ulik selekteringsprosess før studien og dermed hatt ulik pretestsannsynlighet, er det vanskelig å sammenligne de ulike instrumentenes prediktive verdi med mindre de blir testet ut på samme populasjon. Det har ingen studier frem til i dag gjort. Pretestsannsynlighet er årsaken til at prediktiv verdi funnet ved disse studiene heller ikke kan generaliseres til den generelle populasjonen, og kanskje heller ikke til en bredere, hjelpesøkende, ikke-psykotisk populasjon^{8, 70}.

Risiko for falske positive

Oppfølgingstiden ved studier av prodromalfase av er ofte kortvarig. For kort oppfølgingstid kan gjøre at man feilklassifiserer individene som vil ha psykosedebut noe senere enn studieoppfølgingen, som falske positive. Hvis man ikke utvikler psykose, men forblir symptomatisk prodromal kan dette ikke i første omgang ansees som falsk positiv, men heller som fremdeles i risiko for psykose.

Betydning av oppfølgingstiden varierer dog i henhold til når i prodromalfasen man ønsker å identifisere. Oppfølging av prodromalfase ved SOPS viser at det foreligger en avflatende tendens over tid i antall pasienter som konverterer til psykose. Første året konverterte 20 %, mens etter 2,5 år kun 2,7 %⁴⁶. Dette kan skyldes at SIPS/SOPS identifiserer individer i nærstående risiko for psykoseutvikling. Ved studien av BSABS var oppfølgingstiden gjennomsnittlig 9,6 år. Det ble her vist at gjennomsnittlig kom psykosedebut hos kvinner 4,3 år etter oppstart av basale prodromale symptomer, og hos menn etter 6,7 år²⁰. Lengre oppfølgingsperioder kan derfor være nødvendig for å kunne skille ut eventuelle sanne falske positive.

Ved intervensjon i prodromalfasen under studier av måleinstrumenter må man være bevisst falske falske positive prodromer. Falske falske positive prodromer er personer som har et reelt prodrom, men som ikke får psykoseutviklingen de ellers ville hatt p.g.a. studien. I studien av Miller et al¹⁸ var 40 % av pasientene foreskrevet antidepressiv behandling ved studieinntak, men hadde enten sluttet pga manglende effekt eller blitt dårligere tross å ha tatt dem som forskrevet. Ved studien ved RAP-programmet av Cornblatt et al ble også pasientene behandlet. Nesten alle pasientene med APS totalskåre ≥ 10 poeng fikk foreskrevet antipsykotika, men utviste dårlig etterlevelse (engelsk: compliance). Halvparten av pasientene med APS totalskåre på ≤ 9 poeng ble ikke behandlet med antipsykotika, men behandlet primært med antidepressiva. Denne gruppen viste god etterlevelse²⁹. Det er usikkert hvordan transisjonsraten ville vært uten denne behandling. Det er ikke bare medikamentell behandling som kan påvirke utviklingen av psykose. Annen behandling som støttende psykoterapi og psykoedukasjonen kan også muligens påvirke utviklingen.

Transisjonsraten i de ulike studiene varierer fra 9 % til 54 %⁹, med et gjennomsnitt på 36,7 %⁴⁴. Det er fra 1995 til 2000 vist et fall i transisjonsraten etter 12 måneder, fra 50 % til 12 %, ved PACE-klinikken. Dette fenomenet ble utforsket av Yung et al⁶⁷. Det ble her funnet at fallet ikke skyldes at pasientene ved PACE hadde høyere funksjonsnivå, lavere nivå av svake positive symptomer, mindre depresjon eller færre negative symptomer. Det ble derimot funnet at det hadde forekommet en stor endring i henhold til varighet av symptomer før inntak ved klinikken. I 1995 var DUI (Duration of Illness) over 18 måneder, mens den i 2000 var under 2 måneder⁶⁷. Det er funnet at DUI har prediktiv verdi for psykoseutvikling⁵⁰. Kortere DUI kan bety at det kreves lenger oppfølging enn 12 måneder for å skille ut sanne falske positive. Intervensjon ved kortere DUI kan også være mer effektiv og dermed øke andelen falske falske positive. Men det kan også skyldes at tidligere diagnostikk gir økt nivå av falske positive⁶⁷.

I henhold til muligheter for intervensjon er det essensielt å holde antall falske positive til et minimum. Det er foreslått å selekttere prodromale pasienter ytterligere ved å benytte prediksjonsalgoritmer med høyere PPV, tross medfølgende lavere sensitivitet, for å bestemme nivå av intervensjon⁴⁶. Gruppen som kvalifiserer til prodromalfase,

men ikke til medikamentell intervensjon ved prediksjonsalgoritmer, vil inneholde en større andel falske positive og bør derfor tilbys intervensjonsmetoder som kan ha positive effekter for individet selv om han/hun er falsk positiv. Det er per i dag gjort flere forsøk på slike prediksjonalgoritmer^{29, 46, 45, 50, 30}. Videre forskning gjøres i dag på om man kan øke den positive prediktive verdien hvis man benytter prediksjonsalgoritmer bestående av kombinasjoner av nevrokognisjon, sosial kognisjon, nevroanatomi, symptomatologi og eventuelt andre aspekter ved prodromalfase.

Risiko for falske negative

Hvis kravene for å kvalifisere til prodromalfase blir satt for høyt vil man få uforsvarlig høyt nivå av falske negative, dvs. at individer som er i et sann prodromalfase ikke inkluderes. Tidskrav om nylig oppstart av symptomer eller nylig forverring av symptomene kan gi en seleksjonsskjevhet ved at dette kan ekskludere individer med mer langsam, snikende prodromalfase³⁰ slik at disse slår ut som falske negative. Studie av Woods et al⁴⁵ viste at kun 89 % av de som utviklet psykose hadde møtt kriteriene for prodromalfase ved SOPS. Dette gir hele 11 % falske negative.

Miller et al¹⁰ gjorde oppfølging av "ikke-prodromale" ved SIPS og viste at ingen av disse utviklet psykose de neste 12 månedene, men 3 personer utviklet prodromale syndromer¹⁰. På grunn av risikoen for falske negative kan det derfor hevdes at personer som i utgangspunktet ble henvist med spørsmål om prodromalt syndrom, men som ikke kvalifiserer diagnostisk, bør oppfordres til rekontakt og reevalueres ved forverring av symptomene.

Screening for prodromalfase for psykose?

De fleste prospektive studier er basert på hjelpsøkende grupper, men kun en fraksjon av pasienter ser ut til å søke hjelp for mentale problemer i den tidlige fasen²⁸. Når individet også er hjelpsøkende har han/hun allerede uttalte symptomer og vanskeligheter. Ut fra dette kan man argumentere for befolkningsscreening for å fange opp individer enda tidligere i prodromalfasen, allerede før de søker hjelp. Med screening blant ungdom har man håp om at intervensjonen kan starte før de prodromale symptomene har nådd et nivå som gir bekymring hos familie, skole eller helsearbeidere.

Det er motargumenter mot en slik form for screening. De ulike strategiene har variabel god prediksjon i begrensede grupper, men kan ikke av den grunn appliseres på den generelle befolkningen pga. lav pretestsannsynlighet. Lav pretestsannsynlighet vil gjøre at man får et høyt nivå av falske positive tross god spesifisitet. Et annet argument mot en slik screening er den etiske siden av diagnostikk og intervensjon hos individer som ikke finner sine symptomer foruroligende, samt individets rett til å velge "å ikke vite" om sin forhøyede risiko for psykose.

Man kan derimot argumentere for muligheten for screening fokusert på en hjelpsøkende, klinisk populasjon. Mange av intervjuene for de ulike strategiene tar lang tid per pasient og er slik lite brukbare i allmennpraksis eller akutte situasjoner⁴⁰. Screening av pasienter som søker helsehjelp kan være nyttig da den kan fokusere hvem som bør undersøkes nærmere og slik spare omkostningene og byrdene rundt omfattende diagnostikk av sanne negative³³. Dette kan også hjelpe klinikerne i første

linje ved å gi dem et verktøy som øker sensitiviteten av deres kliniske undersøkelse. Erfarne klinikers diagnostikk uten slikt verktøy har sensitivitet på 0,64 og spesifisitet på 0,61⁵¹. Dette betyr at klinikerne ikke fanger opp hele 35 % av de som faktisk vil kvalifisere til prodromalfase. En diagnostikk bestående av flere trinn; først screening av en selvselektert hjelpsøkende gruppe med symptomer med instrument med høy sensitivitet, for deretter utdypende diagnostikk av individene som skårer over cut-off på screeningen, gjør at man fanger opp flere av sanne positive samtidig som den er kostnadseffektivt³⁴. Ved første screening vil man få en høy andel falske positive, og man må gjøre pasienten oppmerksom på at screeningen er et ikke-diagnostisk verktøy og har feilmarginer³⁷.

Alle screeninginstrumentene omtalt i denne oppgaven er fremdeles under validering og ikke systematisk i bruk.

Bør prodromalfase for psykose inkluderes som DMS-V-diagnose?

Som nevnt innledningsvis forekommer det nå en debatt om prodromalfase for psykose bør inkluderes som egen diagnose i det kommende DSM-V. DSM og ICD er begge basert på en kategorisk tilnærming hvor diagnostiske enheter deler felles fenomenologiske trekk⁷⁴. Et av hovedmålene med en slik klassifisering av pasientene er å identifisere grupper hvor ulike terapeutiske strategier kan appliseres⁷⁴. De ulike diagnosene bør være uavhengige av hverandre, bør ha stabilitet over tid og kunne skilles fra friske individer⁷⁴. Det er allerede flere eksempler på midlertidige diagnoser i DSM/ICD og prodromalfase for psykose faller under denne kategorien.

Denne oppgaven har omtalt de ulike diagnostiske instrumentene som er tilgjengelige per i dag. Disse har, som nevnt i den øvrige diskusjonen, flere svakheter, men har i varierende grad vist evne til å kunne identifisere individer i økt risiko for psykoseutvikling og til å differensiere mellom disse og andre populasjoner. Instrumentene er noenlunde spesifikke for psykose⁵⁷, men det er kun en andel av de pasientene som utvikler psykose som faktisk utvikler schizofreni. Studie av Woods et al⁴⁵ viser at av de som ble identifisert som i prodromalfase og utviklet psykose fikk 56 % en schizofreni spektrum diagnose, 20 % affektiv psykose og 34 % psykose NOS⁴⁵. Man bør pga denne manglende evne til å predikere ulike akse I-lidelser omtale dette syndromet som prodromalfase for psykose og ikke prodromalfase for schizofreni, frem til mer spesifikk diagnostikk for prodromalfase for schizofreni finnes⁵⁷.

Det er argumenter for terminologien ”hypopsykose” da denne både reflekterer den kliniske tilstanden og fjerner problemet med falske positive⁹. Denne termen dekker dog kun svake positive symptomer. Det er derfor forslått at kortvarige, periodiske / intermitterende psykotiske symptomer heller bør klassifiseres som psykose, f.eks. under diagnosen psykose NOS⁹. ”Hypopsykose” kvalifiserer til behandling, uavhengig av en utvikling til manifest psykose, på lik linje med at hypomani kvalifiserer til behandling, uavhengig om den ikke nødvendigvis fører til mani⁹. En ulempe med en slik tilnærming er at ”hypopsykose” ikke tar inn alle andre aspektene ved prodromal symptomatologi, f.eks. negative og basale symptomer⁹. Et annet forslag til terminologi er ”risikosyndrom”⁴⁵ som beskriver den doble statusen pasienter i prodromalfasen for psykose har; de er både symptomatiske og i risiko for å bli verre i fremtiden⁴⁵.

Det er per i dag en rekke spørsmål rundt pasientoppfølging, diagnostikk og behandling som må besvares før en inkludering i DSM-V kan anbefales. Hvem skal utføre diagnostikken. Diagnostikk av prodromalfase er vanskelig, omfattende og tidskrevende. Hvilke behandlingsmuligheter har man? Er det etisk forsvarlig å behandle? Per i dag er statusen på intervensjon i prodromalfase at slik intervensjon ikke ennå kan anbefales som standard klinisk praksis^{55, 57}. Det er usikkerheter i henhold til beste type intervensjon, behandlingseffekt og nødvendig behandlingstidslengde⁵⁵. Disse diskusjonene er for omfattende til å kunne tas i denne oppgaven.

5. KONKLUSJON

Korrekt diagnostikk av prodromalfase for psykose er essensielt for muligheten for tidlig intervensjon. Per i dag har forskningen gitt et variert resultat ved å bruke kriterier med demografiske variabler, symptomer, funksjonsfall og familiehistorie. Diagnostisk tilnærming basert på svake positive symptomer gir det første året en transisjonsrate til psykose fra 9 til 54 % i en hjelpesøkende pasientgruppe. Mye av denne variasjonen i transisjonsrate skyldes nok seleksjon av pasienter og ikke instrumentenes egenskaper. Tilnærming basert på basale symptomer dekker symptomatologi ut over det ”utra hørisiko”-kriteriene dekker, men den krever lang oppfølgingstid og det mangler her gode prospektive studier. Rapportert sensitivitet og spesifisitet for de prodromale kriteriene er relativt høye i noen studier, men ikke alle, hvilket tilsier at det er forbedringspotensiale. Det er funnet flere aspekter som øker prediksjonen for utvikling av psykose, bl.a. sosial anhedoni og tilbaketrekning, lavere generell funksjon, høyere nivå av uvanlig tankeinnhold, mistenksomhet, og redusert emosjonelt uttrykk. Tillegg av noen av disse i inklusjonskriteriene for prodromalfase kan forbedre prediksjonen av overgang til psykose. Det trengs per i dag ytterligere studier for å kunne snevre inn de diagnostiske kriteriene for prodromalfase og senke nivået av falske positive, uten å senke sensitiviteten mer enn akseptabelt. Ulike kombinasjon av svake positive symptomer og basale symptomer er nå under utforskning.

Per i dag har ingen av de tilgjengelige instrumentene god nok spesifisitet til å kunne benyttes på den generelle populasjonen som screeningsverktøy. Men bruk av screeningsverktøy som ledd i en trinnvis diagnostikk kan forsvares. En trinnvis tilnærming til identifisering av prodromalfase kan være kostnadseffektivt og øke den totale sensitiviteten av identifiseringen. Et screeninginstrument med høy sensitivitet i en hjelpesøkende gruppe, f.eks. pasienter i allmennpraksis eller klienter ved rådgivningstjenester, kan hjelpe klinikerne til å selektene ut individer for mer utdypende diagnostikk. Hvilke av tilnærmingene som er best egnet for utdypende diagnostikk er fremdeles noe usikkert. CAARMS og SIPS er relativt jevn gode, mens SPI-A og ERIRaos fremdeles mangler gode prospektive studier. Det er også en svakhet i muligheten for ulik pretestsannsynlighet i henhold til de ulike instrumentenes prediktive verdi. Det trengs per i dag flere prospektive studier med høyere gruppertall som sammenligner de ulike instrumentene på samme populasjon før det kan avgjøres hvilke instrumenter som anbefales.

Fagmiljøene som er engasjer i forskning rundt prodromalfase har reist en debatt om prodromalfase for psykose bør inkluderes som DSM-V-diagnose. For å kunne gjøre dette må det kunne bevises at prodromalfase for psykose er uavhengige av andre mentale lidelser og kan skilles fra normale individer. Muligheten for inklusjon av prodromalfase i DSM-V er støttet i henhold til validiteten presentert i flere studier, og i henhold til at pasientene er symptomatiske og ønsker behandling, men det trengs per i dag flere studier for å forbedre pasientoppsporingen, diagnostikken, behandlingsanbefalinger og prognose før det kan endelig anbefales at prodromalfase for psykose inkluderes i DSM-V.

6. REFERANSER

Jeg ønsker å rekke en stor takk til min veileder Ann Færden.

1. Møller P, Husby R: Det intiale prodrom ved schizofreni – kjernedimensjoner av opplevelse og atferd. Tidsskr Nor Lægeforen 2003, 17(123): 2425-2429
2. Møller P, Husby R: The Initial Prodrome in Schizophrenia: Searching for Naturalistic Core Dimensions of Experience and Behavior. Schizophrenia Bulletin 2000, 26: 217-232
3. Salokangas RK, McGlashan TH: Early detection and intervention of psychosis. A review. Nord J Psychiatry 2008, 62:92-105
4. Warner R: Problems with early and very early intervention in psychosis. British Journal of Psychiatry 2005, 187:104-107
5. Gschwandter U, Aston J, Borgwardt S, Drewe M, Geinendegen C, Lacher D, Lanzarone A, Stieglitz RD, Riecher-Rössler A: Neuropsychological and neurophysiological findings in individuals suspected to be at risk for schizophrenia: preliminary results from the Basel early detection of psychosis study – Früherkennung von Psychosen (FEPSY). Acta Psychiatr Scand 2003, 108:152-155
6. Borgmann-Winter K, Calkins ME, Kniele K, Gur RE: Assessment of Adolescents at Risk for Psychosis. Current Psychiatry Reports 2006, 8: 313-321
7. Yung AR, Yuen HP, McGorry PD et al: Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental states. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 2005, 39:964-971
8. Olsen KA, Rosenbaum B: Prospective investigation of the prodromal state of schizophrenia: assessment instruments. Acta Psychiatr Scand 2006, 113:273-282
9. Olsen KA, Rosenbaum B: Prospective investigations of the prodromal state of schizophrenia: review of studies. Acta Psychiatr Scand 2006, 113:247-272
10. Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL et al: Prodromal Assessment With the Structured Interview for Prodromal Syndromes and the Scale of Prodromal Symptoms: Predictive Validity, Interrater Reliability, and Training to Reliability. Schizophrenia Bulletin 2003, 29
11. Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL et al: Prospective Diagnosis of the Initial Prodrome for Schizophrenia Based on the Structured Interview for Prodromal Syndromes: Preliminary Evidence of Interrater Reliability and Predictive Validity. Am J Psychiatry 2002
12. Vollmer-Larsen A, Handest P, Parnas J: Reliability of Measuring Anomalous Experience: The Bonn Scale for the Assessment of Basic symptoms. Psychopathology 2007, 40: 345-348
13. Klosterkötter J, Ebel H, Achultze-Lutter F, Steinmeyer EM: Diagnostic validity of basic symptoms. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1996, 246: 147-154
14. Meng H, Schimmelmann BG, Koch E et al: Basic symptoms in the general population and in psychotic and non-psychotic psychiatric adolescents. Schizophrenia Research 2009, 111:32-38
15. Norman RMG, Malla AK: Duration of untreated psychosis: a critical examination of the concept and its importance. Psychological Medicine, 2001, 31: 381-400
16. Niemi LT, Suvisaari JM, Tuulio-Henriksson A, et al: Childhood developmental abnormalities in schizophrenia: evidence from high-risk studies. Schizophr Res 2003, 60: 239-258
17. Miller TJ, McGlashan TH, Woods SW, Stein K, et al: Symptom assessment in schizophrenic prodromal states. Psychiatric Quarterly 1999, 70:273-287
18. Miller TJ, Zipursky RB, Perkins D, Addington J, et al: The PRIME North America randomized double-blind clinical trial of olanzapine vs placebo in patients at risk of being prodromally symptomatic for psychosis: II. Baseline characteristics of the “prodromal” sample. Schizophrenia Research 2003, 61:19-30
19. Hawkins KA, Quinlan D, Miller TJ, Woods SW, et al: Factorial structure of the scale of prodromal symptoms. Schizophrenia Research 2004, 68:339-347
20. Klosterkötter J, Hellmich M, Steinmeyer EM, Schultze-Lutter F: Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. Arch Gen Psychiatry 2001, 58:158-164
21. Maurer K, Häfner H: Methodological aspect of onset assessment in schizophrenia. Schizophrenia Research 1995, 15:265-276
22. Young A, Philips L, Simmons MB, Ward J, Thompsons K, French P, McGorry P: Comprehensive assessment of at risk mental states (CAARMS), july 2006. Melbourne: PACE Clinic, Department of Psychiatry, University of Melbourne, 2006
23. McGlashan TH, Millder TJ, Woods SW, Rosen JL, Hoffman RE, Davidson L: Strukturert intervju for prodromalsyndromer, norsk utgave, juli 2002. New Haven: PRIME Research Clinic, Yale School of Medicine, 2002.
24. Schultze-Lutter F, Klosterkötter J, Picker H, Steinmeyer EM, Ryhrman S: Predicting first-episode psychosis by basic symptom criteria. Clinical Neuropsychiatry, 2007, 4(1):11-22
25. Simon AE, Dvorsky DN, Boesch J, Roth B, Isler E, Schueler P, Petralli C, Umbricht D: Defining subjects at risk for psychosis: A comparison of two approaches. Schizophrenia Research 1991, 81:83-90
26. Yung AR, McGorry PD: Prediction of psychosis: setting the stage. British Jour of Psychiatry 2007, 191: 1-8
27. PCI-A Score sheet. Giovanni Fioriti Editore s.r.l. 2007

28. Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, Berning J, Maier W, Klosterkötter J: Basic symptoms and Ultrahigh Risk Criteria: Symptom Development in the Initial Prodromal State. *Schizophrenia Bulletin* 2008.
29. Cornblatt BA, Lencz T, Smith CW, Correll CU, Auther AM, Nakayama E: The Schizophrenia Prodrome Revisited: A neurodevelopmental perspective. *Schizophrenia Bulletin* 2003, 29(4):633-651
30. Lencz T, Smith CW, Auther AM, Correll CU, Cornblatt BA: The assessment of "Prodromal Schizophrenia": Unresolved Issues and Future Directions. *Schizophrenia Bulletin* 2003, 29(4):717-728
31. Phillips LJ, Leicester SB, O'Dwyer LE, Francey SM, Young AR, McGorry PD et al: The PACE Clinic: Identification and Management of Young People at "Ultra" High Risk of Psychosis. *Journal of Psychiatric Practice* 2002, 8(5):255-269
32. Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Klosterkötter J: Early Detection and Intervention in the Initial Prodromal Phase of Schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 2003, 36(suppl 3):162-167
33. Heinimaa M, Salokangas RKR, Ristkari T, Plathin M, Huttunen J, Ilonen T, Suomela T, Korkeila J, McGlashan TH: PROD-screen – a screen for prodromal symptoms of psychosis. *International Journal of Methods in Psychiatric Research* 2003, 12:92-104
34. Häfner H, Maurer K, Ruhrmann S, Bechdolf A, Klosterkötter J, Wagner M, Maier W, Bottlender R, Möller HJ, Gaebel W, Wölwer W: Early detection and secondary prevention of psychosis: facts and visions. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004, 254:117-128
35. Wölwer W, Buchkremer G, Häfner H, Klosterkötter J, Maier W, Möller HJ, Gaebel W: German research network on schizophrenia. Bridging the gap between research and care. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003, 253: 321-329
36. Corcoran C, Davidson L, Sills-Shahar R, Nickuo C, Malaspina D, Miller T, McGlashan T: A qualitative research study of the evolution of symptoms in individuals identified as prodromal to psychosis. *Psychiatric Quarterly* 2003, 74(4):313-332
37. Loewy RL, Bearden CE, Johnson JK, Raine A, Cannon TD: The prodromal questionnaire (PQ): Preliminary validation of a self-report screening measure for prodromal and psychotic syndromes. *Schizophrenia Research* 2005, 79:117-125
38. Ord LM, Myles-Worsley M, Blailes F, Ngiralmu H: Screening for prodromal adolescents in an isolated high-risk population. *Schizophrenia Research* 2004, 71:507-508
39. Jackson HJ, McGorry PD, Dudgeon P: Prodromal Symptoms of Schizophrenia in First-Episode Psychosis: Prevalence and Specificity. *Comprehensive Psychiatry* 1995, 36(4):241-250
40. Kobayashi H, Nemoto T, Koshikawa H, Osono Y, Yamazawa R, Murakami M, Kashima H, Mizuno M: A self-reported instrument for prodromal symptoms of psychosis: Testing the clinical validity of the PRIME Screen-Revised (PS-R) in a Japanese population. *Schizophrenia Research* 2008, 106:356-362
41. Riecher-Rössler A, Gschwandtner U, Aston J, Borgwardt S, Drewe M, Fuhr P, Pfüger M, Radü W, Schindler Ch, Stieglitz RD: The Basel early-detection-of-psychosis (FEPSY)-study – design and preliminary results. *Acta Psychiatr Scand* 2007, 115:114-125
42. Riecher-Rössler A, Aston J, Ventura J, Merlo M, Borgwardt S, Gschwandtner U, Stieglitz RD: The Basel Screening Instrument for Psychosis (BSIP): Development, Structure, Reliability and Validity. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2008, 76(4):207-216
43. Miller TJ, Cicchetti D, Markovich PJ, McGlashan TH, Woods SW: The SIPS Screen: a brief self-report screen to detect the schizophrenia prodrome. *Schizophr Res* 2004, 70(suppl 1):78
44. Yung AR, Killackey E, Hetrick SE, Parker AG, Schultze-Lutter F, Klosterkötter J, Purcell R, McGorry PD: The prevention of schizophrenia. *International Review of Psychiatry* 2007, 19(6):633-646
45. Woods SW, Addington J, Cadenhead KS, Cannon TD, Cornblatt BA, Heinssen R, Perkins DO, Seidman LJ, Tsuang MT, Walker EF, McGlashan TH: Validity of the Prodromal Risk Syndrome for First Psychosis: Findings from the North American Prodrome Longitudinal Study. *Schizophr Bulletin* 2009, 35(5):894-908
46. Cannon TD, Cadenhead KS, Cornblatt BA, Woods SW, Addington J, Walker EF, Seidman LJ, Perkins DO, Tsuang MT, McGlashan TH, Heinssen R: Prediction of Psychosis in Youth at High Clinical Risk. A multisite longitudinal study in North America. *Arch Gen Psychiatry* 2008, 65(1):28-37
47. Yung AR, Standford C, Cosgrave E, Killackey E, Phillips L, Nelson B, McGorry PD: Testing the Ultra High Risk (prodromal) criteria for the prediction of psychosis in a clinical sample of young people. *Schizophrenia Research* 2006, 84:57-66
48. Compton MT, McGlashan TH, McGorry PD: Toward Prevention Approaches for Schizophrenia: An overview of prodromal states, the duration of untreated psychosis, and early intervention paradigms. *Psychiatric Annals* 2007, 37 (5):340-348
49. McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ: The "Close-in" or Ultra High Risk Model: A safe and effective strategy for research and clinical intervention in prepsychotic mental disorder. *Schizophrenia Bulletin* 2003, 29(4):771-790
50. Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey SM, McFarlane CA, Hallgren M, McGorry PD: Psychosis prediction: 12-month follow up of a high risk ("prodromal") group. *Schizophrenia Research* 2003, 60:21-32
51. Yung AR, Nelson B, Stanford C, Simmons MB, Corgrave EM, Killackey E, Phillips LJ, Bechdolf A, Buckley J, McGorry PD: Validation of "prodromal" criteria to detect individuals at ultra high risk of psychosis: 2 year follow-up. *Schizophrenia Research* 2008, 105:10-17
52. Yung AR, McGorry PD, Francey SM, Nelson B, Baker K, Phillips LJ, Berger G, Amminger GP: PACE: a specialised service for young people at risk of psychotic disorder. *MJA* 2007, 187(7):43-46
53. Mason O, Startup M, Halpin S, Scahl U, Conrad A, Carr V: Risk factors for transition to first episode psychosis among individuals with "at-risk mental states". *Schizophrenia Research* 2004, 71:227-237

54. Horneland M, Vaglum P, Larsen TK: The prevalence of DSM-III-R "prodromal" symptoms of schizophrenia in non-psychotic psychiatric outpatients. *Nordic J Psychiatry* 2002, 56(4):247-251
55. de Koning MB, Bloemen OJN, van Amelsvoort TAMJ, Becher HE, Nieman DH, van der Gaag M, Linszen DH: Early intervention in patient at ultra high risk of psychosis: benefits and risks. *Acta Psychiatr Scand* 2009, 119:426-442
56. Bota RG, Sagduyu K, Filin EE, Bota DA, Munro S: Toward a better identification and treatment of schizophrenia prodrome. *Bulletin of the Menninger Clinic* 2008, 72(3):210-226
57. Haroun N, Dunn L, Haroun A, Cadenhead KS: Risk and Protection in prodromal schizophrenia: ethical implications for clinical practice and future research. *Schizophrenia Bulletin* 2006, 32(1):166-178
58. Gaebel W, Zielasek J: Future classification of psychotic disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009, 259(suppl 2):213-218
59. Addington J: The diagnosis and assessment of individuals prodromal for schizophrenic psychosis. *CNS Spectr* 2004, 9(8):588-594
60. Simon AE, Ferrero FP, Merlo MC: Prodromes of first-episode psychosis: how can we challenge nonspecificity? *Compr Psychiatry* 2001, 42(5):382-92
61. Rosen JL, Woods SW, Miller TJ, McGlashan TH: Prospective observations emerging psychosis. *J Nerv Ment Dis* 2002, 190(3):133-41.
62. Yung AR, McGorry PD, McFarlane CA, Jackson HJ, Patton GC, Rakkar A: Monitoring and care of young people at incipient risk of psychosis. *Schizophr Bull*. 1996, 22(2):283-303
63. Phillips LJ, Yung AR, Yuen HP, Pantelis C, McGorry PD: Prediction and prevention of transition to psychosis in young people at incipient risk for schizophrenia. *Am J Med Genet* 2002, 114(8):929-37
64. Resch F, Koch E, Möhler E, Parzer P, Brunner R: Early detection of psychotic disorders in adolescents: specificity of basic symptoms in psychiatric patient samples. *Psychopathology* 2002, 35(5):259-66
65. Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, Klosterkötter J: Early detection of psychosis - establishing a service for persons at risk. *Eur Psychiatry* 2009, 24(1):1-10
66. Velthorst E, Nieman DH, Becker HE, van de Fliet R, Dingemans PM, Klaassen R, de Haan L, van Amelsvoort T, Linszen DH: Baseline differences in clinical symptomatology between ultra high risk subjects with and without a transition to psychosis. *Schizophr Res* 2009, 109(1-3):60-5
67. Yung AR, Yuen HP, Berger G, Francey S, Hung TC, Nelson B, Phillips L, McGorry P: Declining transition rate in ultra high risk (prodromal) services: dilution or reduction of risk? *Schizophr Bull* 2007, 33(3):673-81
68. Klosterkötter J, Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Salokangas RKR, Linszen D, Birchwood M, Juckel G, Morris A, Vázquez-Barquero JL, Hambrecht M, von Reventlow H: The European Prediction of Psychosis Study (EPOS): integrating early recognition and intervention in Europe. *World Psychiatry* 2005, 4(3):161-167
69. http://cordis.europa.eu/fetch?CALLER=NEW_RESU_TM&ACTION=D&QF_EN_RCEN_A=44145
70. van Os J, Delespaul P: Toward a world consensus on prevention of schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci* 2005m 7(1):53-67
71. Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, von Reventlow HG, Pickler H, Neumann M, Klosterkötter J et al: Clinical factors contributing to prediction of transition- result from the European Prediction of Psychosis Study (EOPS). *Schizophrenia Research* 2008, 102(suppl 2):23
72. Peralta V, Cuesta MJ: Can schizophrenia be diagnosed in the initial prodromal phase? *Arch Gen Psychiatry* 2002, 59:664-665
73. Knowles L, Sharma T: Identifying Vulnerability Markers in Prodromal Patients: A step in the right direction for schizophrenia prevention. *CNS Spectr* 2004, 9(8):595-602
74. Lecrubier Y: Refinement of diagnosis and disease classification in psychiatry. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008, 258(suppl 1):6-11
75. Gourzis P, Katrivanou A, Beratis S: Symptomatology of the Initial Prodromal Phase in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2002, 28(3):415-429
76. Klosterkötter J, Schultze-Lutter F, Ruhrmann S: Kraepelin and psychotic prodromal conditions. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008, 258(Suppl 2):74-84
77. McGlashan TH, Johannessen JO: Early detection and intervention with schizophrenia: rationale. *Schizophr Bull* 1996, 22(2):201-22
78. Maier W, Cornblatt BA, Merikangas KR: Transition to Schizophrenia and Related Disorders: Toward a Taxonomy of Risk. *Schizophrenia Bulletin* 2003, 29(4):693-701
79. Nelsen B, Yung AR, Bechdolf A, McGorry PD: The Phenomenological Critique and Self-disturbance: Implications for Ultra-High Risk ("Prodrome") Research. *Schizophrenia Bulletin* 2008, 34(2):381-392
80. Yung AR, Phillips LJ, McGorry PD, Hallgren MÅ, McFarlane CA, Jackson HJ, Francey S, Patton GC: Can we predict the onset of first-episode psychosis in a high-risk group? *International Clinical Psychopharmacology* 1998, 13(suppl 1):23-30